



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Toxicología

**Prevalencia de tipos de Virus del Papiloma Humano en
pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional
de Enfermedades Neoplásicas en el año 2017**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Toxicólogo

AUTOR

Manuel Antonio CHUMPITAZ LA ROSA SÁNCHEZ

ASESOR

Carlos Arturo CASTAÑEDA ALTAMIRANO

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Chumpitaz M. Prevalencia de tipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2017 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Toxicología; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

"Prevalencia de tipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con Cáncer de Mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2017"

Que presenta al Bachiller en Toxicología:

MANUEL ANTONIO CHUMPITAZ LA ROSA SÁNCHEZ


Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Dieciocho (18)

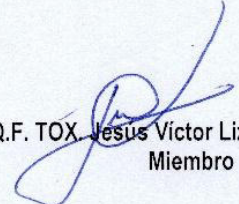
en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Toxicología y Título Profesional de Toxicólogo (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 10 de setiembre de 2018


Mg. Carmen Gladys Peña Suasnabar
Presidente


Dr. Víctor Crispín Pérez
Miembro


Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
Miembro


Q.F. TOX. Jesús Víctor Lizano Gutiérrez
Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

Jr. Puno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
Teléfonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1
E-mail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



DEDICATORIA

Dedicado a mis padres,
María Consuelo La Rosa Sánchez Paredes y
Manuel Enrique Chumpitaz Retamozo,
por su confianza, apoyo incondicional y
por su aliento constante
en cada objetivo que me he propuesto.

A mis abuelos, Faustino Chumpitaz,
Rosa Retamozo, Úrsula Paredes y
Marco La Rosa Sánchez, por
demostrarme que con perseverancia se
puede lograr cualquier objetivo.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, por brindarme los conocimientos necesarios para mi formación profesional.

Al Dr. Carlos Castañeda Altamirano, por orientarme durante el asesoramiento de esta tesis, y por brindarme los lineamientos necesarios para conocer el mundo de la investigación, contribuyendo así en mi formación profesional.

A la Escuela Profesional de Toxicología, a mis profesores, y especialmente al Dr. Jesús Lizano Gutiérrez, por todas sus enseñanzas y el conocimiento brindado durante mi formación académica de pregrado.

A la Dra. Carolina Belmar, por el apoyo constante en la revisión de este trabajo y por la orientación en el desarrollo del mismo.

Al Departamento de Investigación y los servicios del INEN, por brindarme las fuentes necesarias para el desarrollo de este trabajo.

INDICE

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO	ii
INDICE.....	iii
INDICE DE TABLAS	v
INDICE DE GRÁFICOS	vi
INDICE DE ANEXOS.....	vii
ABREVIATURAS	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	x
I. INTRODUCCION	1
II. JUSTIFICACIÓN	2
III. OBJETIVOS	2
3.1 Objetivo general.....	2
3.2 Objetivos específicos	2
IV. HIPÓTESIS.....	3
V. VARIABLES.....	3
5.1 Definición de variables.....	4
VI. MARCO TEÓRICO.....	5
6.1 Antecedentes del mundo.....	5
6.2 Antecedentes latinoamericanos	8
6.3 Cáncer de mama	10
6.3.1 Cáncer de mama en el mundo.....	11
6.3.2 Cáncer de mama en Perú	12
6.3.3 Detección del Cáncer de Mama.....	13
6.3.4 Factores de riesgo de cáncer de mama	14
6.4 Virus del papiloma humano	16
6.4.1 Estrategias de evasión inmune en diferentes niveles intracelulares	18
6.4.2 Estrategias de evasión inmune de VPH extracelular que afectan la función de la célula inmune.....	20
6.4.3 Transmisión del virus del papiloma humano	22
6.4.4 VPH en cáncer de mama.....	23

VII. METODOLOGÍA	26
7.1 Tipo de investigación	26
7.2 Lugar de Ejecución	26
7.3 Población y muestra	26
7.4 Aprobación del Proyecto y del consentimiento Informado	27
7.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos	27
7.6 Procedimientos de recolección de datos	28
7.6.1. Datos personales	28
7.6.2 Datos vida sexual y reproductiva	28
7.6.3 Datos patológicos	28
7.6.4 Consumo de tabaco	28
7.6.5 Consumo de alcohol	28
7.6.6 Antecedentes Familiares	28
7.7 Obtención de la muestra biológica	29
7.8 Extracción del ADN de la muestra tumoral	29
7.9 Cuantificación del ADN de las muestras	30
7.10 PCR Cuantitativa o A tiempo Real (qPCR)	31
7.11 Análisis de datos	32
VIII. RESULTADOS	33
8.1 Prevalencia del Virus del Papiloma Humano	33
8.2 Resultados de la ficha de Datos y Estadística	34
IX. DISCUSION	48
X. CONCLUSIONES	57
XI. RECOMENDACIONES	58
XII. EXPRESIONES DE GRATITUD	58
XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	59
XIV. ANEXOS	67
14.1 Aprobación del Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN	67
14.2 Consentimiento informado	68
14.3 Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN	70
14.4 Ficha de datos	71

INDICE DE TABLAS

TABLA N°	TITULO	PAGINA
1	Presencia del Virus de Papiloma Humano (VPH) en piezas quirúrgicas de cáncer de mama, INEN, 2017	33
2	Índice de Masa Corporal (IMC) y presencia de VPH, INEN, 2017	34
3	Edad y presencia de VPH, INEN, 2017	35
4	Ocupación y presencia de VPH, INEN, 2017	36
5	Estado civil y presencia de VPH, INEN, 2017	37
6	Domicilio y presencia de VPH, INEN, 2017	38
7	N° de parejas sexuales y presencia de VPH, INEN, 2017	39
8	Inicio de vida sexual y presencia de VPH, INEN, 2017	40
9	Hijos y presencia de VPH, INEN, 2017	41
10	Aborto y presencia de VPH, INEN, 2017	42
11	Uso de anticonceptivos y presencia de VPH, INEN, 2017	43
12	Resultado de Papanicolau y presencia de VPH, INEN, 2017	44
13	Antecedentes Patológicos y presencia de VPH, INEN, 2017	45
14	Consumo de alcohol y presencia de VPH, INEN, 2017	46
15	Antecedentes Familiares y presencia de VPH, INEN, 2017	47

INDICE DE GRÁFICOS

GRAFICA N°	TITULO	PAGINA
1	Porcentaje de pacientes VPH +/– de acuerdo a su IMC	34
2	Porcentaje de pacientes VPH +/– de acuerdo a su Edad	35
3	Porcentaje de pacientes VPH +/– de acuerdo a su Ocupación	36
4	Porcentaje de pacientes VPH +/– de acuerdo a su Estado Civil	37
5	Porcentaje de pacientes VPH +/ – de acuerdo a su Domicilio	38
6	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según número de parejas sexuales	39
7	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según su inicio de vida sexual	40
8	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según hijos paridos	41
9	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según abortos	42
10	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según el uso de anticonceptivos	43
11	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según su estudio de Papanicolaou	44
12	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según antecedentes patológicos	45
13	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según consumo de alcohol	46
14	Porcentaje de pacientes VPH +/ – según antecedentes familiares con cáncer de mama	47

INDICE DE ANEXOS

- Aprobación del Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN
- Consentimiento informado
- Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN
- Ficha de Datos

ABREVIATURAS

- **VPH:** Virus del papiloma humano
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa
- **PATH:** Acción Personal Hacia la Salud
- **ECA:** Ensayos controlados aleatorios
- **TDM:** Tomosíntesis digital de mama
- **RM:** Resonancia magnética
- **CDIS:** Carcinoma ductal in situ
- **ER:** Receptores de estrógeno
- **PR:** Receptores de progesterona
- **ADN:** Acido desoxirribonucleico
- **HER2:** Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- **MLA:** Marcos de lectura abiertos
- **DNM1:** ADN metiltransferasa 1
- **MHC:** Complejo mayor de histocompatibilidad
- **HLA:** Antígeno leucocitario humano
- **CTL:** Células T citotóxicas
- **TAP:** Transportador asociado con el procesamiento de antígenos
- **RE:** Retículo Endoplasmático
- **ERAP:** Aminopeptidasa del Retículo Endoplasmático
- **CIN:** Lesiones intraepiteliales cervicales
- **CPA:** Células presentadoras de antígenos
- **LC:** Células de Langerhans
- **Th:** Células T auxiliares
- **IL:** Interleuquina
- **IFN:** Interferon
- **TNF:** Factor de necrosis tumoral
- **TAM:** Macrófagos asociados a tumores
- **MDSC:** Células supresora derivada de mieloides
- **Tregs:** Células T reguladoras
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno

RESUMEN

El virus de papiloma humano (VPH) ha sido relacionado con distintos tipos de cáncer, estudios recientes han encontrado el VPH, en pacientes mujeres, en tejido tumoral de cáncer de mama. En este estudio se analizaron muestras de 100 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, obtenidas de biopsias y mantenidas congeladas hasta su procesamiento para determinar la presencia de los tipos de VPH 6, 16 y 18 mediante la técnica de PCR en tiempo real y su asociación entre las características socio-demográficas y clínicas de la población estudiada usando una ficha de recolección de datos para cada paciente perteneciente al estudio. Los resultados indicaron una prevalencia del virus de 9 %, teniéndose como la mayor prevalencia al tipo VPH16 con 77.8 % del total de casos positivos para VPH y no se encontró la presencia en ningún caso del tipo VPH6. Se concluyó que el VPH no presenta significancia ($p \geq 0.05$) en relación a las características socio-demográficas y/o clínicas con la población estudiada con cáncer de mama. Se recomiendan más estudios relacionados al tema con una mayor cantidad de población y ampliar el rango de estudio a otras Instituciones que permitan la obtención de datos de otras Regiones del Perú.

SUMMARY

The human papilloma virus (HPV) has been linked to different types of cancer, recent studies have found HPV, in female patients, in breast cancer tumor tissue. In this study, samples from 100 patients diagnosed with breast cancer were analyzed at the National Institute of Neoplastic Diseases, obtained from biopsies and kept frozen until processing to determine the presence of HPV types 6, 16 and 18 using the PCR technique. In real time and its association between the socio-demographic and clinical characteristics of the population studied using a data collection form for each patient belonging to the study. The results indicated a 9% prevalence of the virus, with the highest prevalence being that of the HPV type 16 with 77.8% of the total cases positive for HPV, and the presence of the HPV type 6 was never found in any case. It was concluded that HPV does not have significance ($p \geq 0.05$) in relation to socio-demographic and / or clinical characteristics with the population studied with breast cancer. More studies related to the subject are recommended with a greater amount of population and to extend the range of study to other Institutions that allow obtaining data from other Regions of Peru.

I. INTRODUCCION

En el mundo el cáncer de mama (CM) es el cáncer más común diagnosticado en las mujeres, presentando una proporción de casi 1 de cada 3 cánceres en mujeres, siendo la segunda causa principal de muerte entre las mujeres después del cáncer de pulmón. Se sabe que, en el Perú, como en otros países latinoamericanos, se está experimentando un notable crecimiento de población, envejecimiento y urbanización, lo que ha dado lugar a que la provisión de servicios de salud, el diagnóstico de enfermedades, así como el tratamiento de las mismas se encuentre fragmentado y descentralizado, lo que aumenta la mortalidad de la población peruana en especial de aquellas con algún tipo de cáncer, como el cáncer de mama en la población femenina.

Existen numerosos estudios que asocian a diferentes tipos de cáncer a infecciones, como aquellos relacionados con el virus del papiloma humano (VPH). Muchos tipos de VPH son considerados de alto riesgo debido al rol que desempeñan en la generación y/o alteración en el desarrollo del cáncer. Un ejemplo, es la relación que tiene con el cáncer cervicouterino. Recientes estudios alrededor del mundo han demostrado la presencia del VPH en tejidos tumorales de cáncer de mama, por lo que este podría también jugar un rol importante en el desarrollo de este tipo de cáncer. En el Perú se han encontrado muchos casos de cáncer asociados a infecciones, como aquellos relacionados con el virus del papiloma humano, también son comunes y ocupan el primer lugar en el perfil nacional de mortalidad de cáncer, sin embargo, solo se han realizado estudios enfocados al virus del papiloma humano y su relación con el cáncer cervicouterino más no se ha investigado su prevalencia en el cáncer de mama y su relación a diferentes características del paciente. Para brindar una mejor calidad de servicios de salud, se necesita identificar los factores que implican la aparición y el desarrollo de una enfermedad como el cáncer, por lo que es de suma importancia identificar la participación de este virus en el desarrollo del cáncer de mama y a que se debe su presencia en él, una forma de demostrarlo es buscando una relación clínica, patológica o sociodemográfica.

II. JUSTIFICACIÓN

El Cáncer de Mama es un tipo de neoplasia maligna común en nuestro país, con un índice de mortalidad muy alto, es por ello, que es importante conocer los factores que se asocian a la aparición de esta enfermedad. Existen varios estudios científicos que prueban que existe una prevalencia del VPH en este tipo de cáncer más no se ha podido encontrar una asociación entre las características del paciente y la presencia del virus, debido a esto es importante que se realicen investigaciones con el fin de discernir cuales son los factores determinantes de prevalencia del virus del papiloma humano en la población femenina peruana.

Esta investigación brindará información más precisa acerca de los factores que determinan la prevalencia del virus del papiloma humano y así orientar a mejores medidas de prevención.

III. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Determinar la prevalencia del virus del papiloma humano en pacientes que con diagnóstico de cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas durante el año 2017.

3.2 Objetivos específicos

- ❖ Determinar la prevalencia de tipos de virus del papiloma humano asociados a riesgo oncogénico en pacientes con cáncer de mama.
- ❖ Determinar la prevalencia del virus del papiloma humano según su asociación a características sociodemográficas en pacientes con cáncer de mama.
- ❖ Determinar la prevalencia del virus del papiloma humano según su asociación a características clínicas en pacientes con cáncer de mama.

IV. HIPÓTESIS

H₁: Existe una prevalencia del virus del papiloma humano en la población femenina con cáncer de mama estudiada, asociada a factores sociodemográficos y/o clínicos.

H₀: No existe una prevalencia del virus del papiloma humano en la población femenina con cáncer de mama estudiada, asociada a factores sociodemográficos y/o clínicos.

V. VARIABLES

- **Variable dependiente:**
 - **Prevalencia del virus de papiloma humano en pacientes con cáncer de mama en el INEN**

- **Variables independientes:**

Sociodemográficas

- **Edad**
- **Obesidad**
- **Ocupación**
- **Estado civil**
- **Residencia**
- **Paridad**
- **Inicio de vida sexual temprana**
- **Abortos**
- **Uso de anticonceptivos**
- **Número de parejas sexuales**

Clínicas

- **Estudio de Papanicolaou**
- **Antecedentes patológicos**
- **Antecedentes familiares**
- **Consumo Alcohol**
- **Consumo de Tabaco**

5.1 Definición de variables

- **Edad:** Tiempo de vida en años desde el nacimiento de un individuo.
- **Obesidad:** Enfermedad crónica que aparece cuando existe un exceso de tejido adiposo medido por el índice de masa muscular ($IMC \geq 28.5$)
- **Ocupación:** Actividad o trabajo que realiza una persona
- **Estado civil:** Condición de una persona según el registro civil en función de si tiene o no pareja y su situación legal respecto a esto
- **Residencia:** Lugar en el que legalmente está establecida una persona jurídica
- **Paridad:** Número de embarazos que una mujer ha dado a luz vivos
- **Inicio de vida sexual:** Edad en la que una persona inicia a tener relaciones sexuales con otra persona
- **Abortos:** Interrupción del embarazo antes de que el embrión o el feto estén en condiciones de vivir fuera del vientre materno
- **Uso de anticonceptivos:** Uso de métodos para evitar el embarazo
- **Número de parejas sexuales:** Cantidad de personas con las que ha tenido relaciones sexuales a lo largo de su vida.
- **Estudio de Papanicolaou:** Es una exploración complementaria que se realiza para diagnosticar el cáncer cervicouterino.
- **Antecedentes patológicos:** Recopilación de datos de enfermedades que tiene una persona al momento de ser evaluada
- **Antecedentes familiares:** Recopilación de datos de familiares cercanos al paciente, que tienen relación con el cáncer de mama
- **Consumo Alcohol:** Ingesta de bebidas alcohólicas
- **Consumo de Tabaco:** Ingesta y acción de fumar productos con tabaco

VI. MARCO TEÓRICO

6.1 Antecedentes del mundo

❖ **Antonsson A. et al. 2011**, estudió mediante PCR y posteriormente analizadas por electroforesis, 54 muestras frescas de cáncer de mama de mujeres australianas en busca de la presencia del virus del papiloma humano (VPH). La prevalencia fue del 50% de los cuales todos los casos fueron positivos para el tipo VPH18. No se encontró correlación con el estado de menopausia de las pacientes o sus antecedentes familiares. Los tumores que salieron positivos para VPH fueron más pequeños y presentaban una menor afectación ganglionar en comparación de los casos VPH negativos. La mediana de la edad del total de pacientes fue de 57 años, con un rango de 31-88 años. El rango de edad de las pacientes con HPV positivo fue 31-70 años de edad, con una media de 50 años. (1)

❖ **Khan NA. et al. 2008**, investigó el papel etiológico del virus de papiloma humano (VPH) en el cáncer de mama, por lo que examinó la presencia, el genotipo, la carga viral y el estado físico del VPH en 124 mujeres japonesas con carcinoma de mama. Detectando ADN del virus del papiloma humano en 26 carcinomas de mama lo que dio una prevalencia del 21%. El genotipo de HPV detectado con mayor frecuencia fue HPV16 teniendo el 92% del total de casos positivos, seguido del HPV6 con 46% de los casos, el HPV8 en el 12% de los casos y el HPV en 4%, infecciones múltiples fueron encontradas en 12 de los 26 casos siendo un 46% del total de casos positivos, aunque la carga viral encontrada fue baja por lo que sugirió que probablemente el VPH esté implicado etiológicamente en el desarrollo de carcinomas de mama japoneses examinados. Se trató de asociar la presencia de VPH con factores clinicopatológicos como la edad, historia familiar ligada al cáncer de mama, el estado civil de la paciente, número de hijos, tamaño de tumor, invasiones o metástasis y expresión de los receptores estrógeno y

progesterona, más no se encontró alguna relación estadísticamente significativa entre ellos.(2)

❖ **Mou X. et al. 2011**, en un estudio retrospectivo, investigó la presencia del virus de papiloma humano (VPH) en mujeres chinas con cáncer de mama. Participaron 62 pacientes mujeres con cáncer de mama y 46 mujeres sin cáncer de mama. Se encontró VPH en 4 muestras de las 62 muestras tumorales dando una prevalencia de 6.5% y no se encontró VPH en los tejidos no cancerosos. De los 4 casos positivos para PVH, 3 fueron VPH16 y uno fue positivo para 18. Ninguno de los casos tenía antecedente de cáncer de cuello uterino, displasia o evidencia clínicas de infección por VPH en el cuerpo. Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el DNA del VPH y luego se visualizó por electroforesis. La edad media de las pacientes con cáncer de mama fue de 53.79 con un rango de 27-83 años, la edad media de las mujeres sin cáncer de mama fue de 37.56 años en un rango de 23-62 años. No se encontró correlación entre la presencia del VPH y la edad del paciente, tamaño del tumor, metástasis o marcador tumoral. (3)

❖ **Naushad W. et al. 2017**, en este estudio se recolectaron 250 muestras de biopsias parafinadas de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama obtenidas de dos hospitales en Pakistán. En este estudio se incluyeron datos clínicos del paciente. Para identificar la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) se utilizó la PCR y luego visualizándolo en gel de agarosa. Las pacientes fueron agrupadas en 3 grupos de acuerdo a su edad, jóvenes aquellas que tenían menos de 30 años, adultas las que tenían entre 30 y 50 años y viejas aquellas que tenían más de 50 años. Se encontró positivo para VPH en 45 muestras, dando una prevalencia de 18.1%. El análisis estadístico mostró que no existe una correlación significativa entre la prevalencia de VPH con diferentes grupos de edad. El análisis de correlación de la presencia de VPH con el estadio y grado de paciente con cáncer de mama fue positivo, aunque los datos no son estadísticamente significativos. La prevalencia de VPH no se relaciona

con la edad, la metástasis y el tipo de enfermedad en paciente con cáncer de mama. (4)

❖ **Ngamkham J. et al 2017**, tuvo como objetivo el determinar la frecuencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) en cáncer de mama y lesiones tumorales benignas de tejido mamario en mujeres tailandesas, por lo que recolectó 700 biopsias conformadas por 350 casos de cáncer de mama y 350 tumores benignos de mama de mujeres tailandesas entre 2013 y 2015. La edad media de las pacientes fue de 52.73 y 41.6 años respectivamente. El VPH se detectó en 25 muestras lo que da una prevalencia de 3.57% de las cuales 10 muestras fueron de casos de lesiones benignas de tejido mamario y los otros 15 casos de cáncer de mama. El tipo VPH 16 fue el predominante en este estudio, seguido por el VPH 33, 18. Debido a la baja frecuencia detectada del VPH se sugiere que el virus no jugó un rol importante en el desarrollo del cáncer de mama sin embargo puede ser un agente causante de solo una pequeña proporción relativa de todo el cáncer de mama o lesión mamaria no maligna. No encontró una asociación entre la infección por el VPH y los parámetros sociodemográficos en los casos de cáncer de mama y tumores benignos de mama. Los factores sociodemográficos que se incluyeron en el estudio fueron: nivel de educación, ocupación, estado civil, si fumaba tabaco o si tomaba alcohol con regularidad y antecedentes familiares. (5)

❖ **6.1.6. Simões PW et al 2012**, realizó un metanálisis agrupando 29 estudios realizados alrededor del mundo, con el objetivo en común de buscar la prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) en cáncer de mama. Dividió los estudios en 4 grupos según su lugar de origen: El grupo de Europa presentaba 7 estudios con un total de 423 casos de cáncer de mama de los cuales 57 fueron casos positivos de virus del papiloma humano dando una prevalencia de 13.4%; Estados Unidos y Australia con 6 estudios que presentaban 221 casos de cáncer de mama dando como positivo para VPH 95 casos resultando una prevalencia de

42.5%; el grupo de Asia con 11 estudios presentando 985 casos de cáncer de mama con un total de 247 casos positivos de VPH con una prevalencia de 25%; y el grupo de América central y Sudamérica un total de 303 casos de cáncer de mama de los cuales 46 casos fueron positivos para VPH dando una prevalencia de 15.1%. El total de estudios comprendía 1932 casos con cáncer de mama de los cuales 445 casos fueron positivos para VPH y dando una prevalencia en conjunto de 23% demostrando que existe una alta prevalencia del VPH en casos con cáncer de mama. Combinando todos los casos se estimó en este estudio que las mujeres con VPH positivos tienen 5.9 veces más probabilidades de tener cáncer de mama en comparación con las mujeres VPH negativas. Se encontró que en todos los grupos incluidos en el metanálisis había presencia de los tipos de VPH 16 y 18. (6)

6.2 Antecedentes latinoamericanos

❖ **Aguayo F. et al. 2011**, en su estudio se analizaron 55 muestras con cáncer de mama en Chile para determinar la presencia del virus del papiloma humano (VPH). De las cuales solo resultaron aptas para amplificación 46 muestras. Usando PCR en tiempo real se detectó que 4 muestras tenían positivos para VPH-16 dando como prevalencia 8.7%, los análisis demostraron que las muestras tenían una carga viral baja con un rango de 0.14 a 33.8 copias/celda. No se encontraron transcripciones E6 o E7 en las muestras que tenían VPH positivo. 'Se encontró una asociación no estadísticamente significativa entre la presencia de VPH y la edad, el tamaño del tumor, la histología y el grado de diferenciación. La infección por VPH se detectó con mayor frecuencia en tumores primarios de pacientes con ganglios linfáticos metastásicos, aunque no fue estadísticamente significativa. De acuerdo a la edad se dividieron en dos grupos de pacientes, las que tenían menor de 65 años y las que tenían igual o más de 65 años.(7)

❖ **Cantu de León D. et al 2009**, seleccionó 51 casos de cáncer de mama de pacientes mexicanas con la finalidad de encontrar en ellas el virus del

papiloma humano (VPH) y los comparó por edad y tamaño del tumor con 43 casos de lesiones mamarias no malignas de pacientes mexicanas. Realizó también un análisis descriptivo de las variables clínicas y patológicas realizando comparaciones entre los casos positivos y negativos. La edad media fue de 53 años y la mediana del tamaño del tumor fue de 9 cm. Encontró 15 casos positivos al ADN del VPH en el grupo de pacientes con cáncer de mama dando una prevalencia del 29.4%, de los cuales 10 fueron positivos solo al VPH16, 3 al VPH18 y los 2 casos restantes fueron positivos a ambos tipos de VPH. No se encontró prevalencia de VPH en el grupo que tenían lesiones mamarias no malignas. La comparación de variables clínicas solo dio como significativamente estadístico el tamaño del tumor siendo las pacientes con cáncer de mama y VPH negativo las que tenían mayor cantidad de tumores con un tamaño mayor a 4 cm.(8)

❖ **Fernandes A. et al 2015**, su estudio se realizó en Venezuela teniendo como objetivo el evaluar la presencia del virus del papiloma humano (VPH) en biopsias de diferentes tipos de cánceres de mama, de acuerdo a su clasificación molecular, basado en la expresión de RE, RP, HER2 Y Ki67. Se determinó la presencia de VPH en 24 muestras con cáncer de mama dando una prevalencia de 41.67%. El tipo de VPH 51 fue el más frecuente dando un total de 30.77% de los casos, seguido por el tipo 18 y 33. La mayoría de los tumores se encontraron con un bajo rango de expresión de Ki67. La edad promedio general de las pacientes con cáncer fue de 56.75 años con un rango de 37 a 84 años. La distribución de los tumores fue del 83.33% para carcinomas ductuales infiltrantes y de 8.33% para el DCIS y otro 8.3% para carcinoma ductal lobular.(9)

❖ **Pereira Suarez AL. et al 2013**, realizó en Argentina un estudio con biopsias de tejido fresco de carcinoma de mama teniendo como objetivo encontrar la presencia del virus del papiloma humano (VPH). La edad de las pacientes vario de 35 a 92 años, la mediana de edad fue de 57 años. Para verificar la presencia del virus de papiloma humano se utilizaron dos conjuntos de cebadores, el primero que amplifica un fragmento de

450 pb en una región altamente conservada en el gen L1, el segundo de 140-150 pb de la región L1 del virus usando la reacción en cadena de la polimerasa. Ambos sistemas de cebadores detectan un amplio espectro de tipos de VPH oncogénicos y no oncogénicos. Los productos de PCR se analizaron por electroforesis. Los pacientes positivos con VPH fueron 16 de un total de 61 pacientes, teniendo una prevalencia de 26.2%. En este estudio los parámetros clínicos como la histología del tumor, el estado de los ganglios linfáticos axilares o los receptores de estrógenos y progesterona no se asociaron estadísticamente con la presencia de VPH. En este estudio la presencia de VPH no fue significativa. Se sugiere que la presencia de VPH puede tener un significado biológico en la carcinogénesis de mama como un factor que contribuye al desarrollo tumoral, pero no como la fuerza impulsada por el tumor. (10)

6.3 Cáncer de mama

El cáncer constituye una enorme carga para la sociedad, la incidencia de cáncer está aumentando cada vez más debido al crecimiento y envejecimiento de la población, falta de medidas de prevención eficaces, así como a una creciente prevalencia de factores de riesgo establecidos, como el consumo de tabaco, sobrepeso, obesidad e inactividad física, los cambios en los patrones reproductivos asociados con la urbanización y el desarrollo económico y en algunos casos la tasa de mortalidad aumenta debido al acceso limitado al tratamiento.(11)

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuentemente diagnosticado en la población femenina y sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en todo el mundo; la Sociedad Estadounidense del Cáncer menciona que una de cada 8 mujeres en Estados Unidos desarrollará cáncer de mama en el transcurso de su vida. (12)

6.3.1 Cáncer de mama en el mundo

En el 2013 la Sociedad Estadounidense del Cáncer brindó una descripción general de las estadísticas de cáncer de mama femenino en los Estados Unidos, incluyendo datos sobre incidencia, mortalidad, supervivencia y detección. Dando un pronóstico de 232 340 casos nuevos de cáncer de mama invasivo y 39.620 muertes por cáncer de mama entre las mujeres estadounidenses en 2013. Las tasas de incidencia de cáncer de mama aumentaron ligeramente entre las mujeres afroamericanas; disminuyó entre las mujeres hispanas; y se mantuvieron estables entre los blancos, asiáticoamericanos / isleños del Pacífico e indios americanos / nativos de Alaska de 2006 a 2010.

Históricamente, las mujeres blancas han tenido las tasas más altas de incidencia de CM entre las mujeres de 40 años o más; sin embargo, las tasas de incidencia convergen entre las mujeres blancas y afroamericanas, particularmente entre las mujeres de 50 años a 59 años. Las tasas de incidencia aumentaron para los cánceres de mama con receptores de estrógeno positivos en las mujeres blancas más jóvenes, las mujeres hispanas de entre 60 y 69 años y todas, menos las mujeres afroamericanas de más edad. Por el contrario, los cánceres de mama con receptores de estrógenos negativos disminuyeron entre la mayoría de los grupos raciales / étnicos y de edad. Estas tendencias divergentes pueden reflejar la heterogeneidad etiológica y los diferentes efectos de algunos factores, como la obesidad y la paridad, sobre el riesgo por subtipo de tumor.

Desde 1990, las tasas de mortalidad por cáncer de mama han disminuido en un 34% y esta disminución fue evidente en todos los grupos raciales / étnicos, excepto en los indios americanos / nativos de Alaska. Sin embargo, las disparidades de supervivencia persisten por raza / etnia, y las mujeres afroamericanas tienen la peor supervivencia al cáncer de mama de cualquier grupo racial / étnico. El progreso continuo en el control del cáncer de mama requiere esfuerzos continuos y mayores para proporcionar

pruebas de detección, diagnóstico y tratamiento de alta calidad a todos los segmentos de la población. (13)

6.3.2 Cáncer de mama en Perú

Perú, como la mayoría de países de América Latina, está experimentando un aumento en las tasas de incidencia y mortalidad por CM,(14,15)se han registrado 1208 muertes en el año 2012 por cáncer de mama pero se estima que puede aumentar hasta un 70% en el año 2030. La provisión de los servicios de salud para la detección de cáncer de mama, el diagnóstico y el tratamiento están fragmentados y descentralizados. (16)En el sistema de salud pública peruano, el 75% de todos los cánceres de mama se diagnostican en etapas muy tardías. Estos diagnósticos de última etapa se reflejan en una relación nacional de mortabilidad-incidencia que es el doble que en los países de altos ingresos como EEUU. Una revisión de 2013 de los planes de control del cáncer en Perú y otros países de América Latina identificó varias barreras para la atención de la salud mamaria, que afectan negativamente los resultados de los pacientes; a saber, pobreza, subempleo, aislamiento geográfico, baja educación y analfabetismo en salud.(17)

El Perú cuenta con una base de vigilancia la cual informa sobre iniciativas de control del cáncer en el Perú, pero aún se necesitan mejoras en el sistema de estadísticas vitales, la calidad y el uso de los datos de incidencia para la planificación y evaluación de las acciones de prevención y control del cáncer. Los registros existentes de cáncer de base poblacional en Lima y Arequipa, y los vínculos con el sistema obligatorio nacional de notificación de cáncer establecido, son cruciales para la recopilación de datos de alta calidad sobre la incidencia nacional de cáncer. La implementación de medidas efectivas de prevención y control del cáncer requiere una inversión sostenida en la recopilación de datos de alta calidad capaces de informar las políticas y conducir programas de investigación.(15)

En 2011, PATH, el Ministerio de Salud del Perú, el Instituto Nacional del Cáncer en Lima y el Instituto Regional del Cáncer en Trujillo colaboraron

para establecer el Programa comunitario de salud mamaria, cuyo objetivo era mejorar la atención de la salud de los senos en Perú. Este programa es un ejemplo exitoso de la participación de las partes interesadas y colaboradores, tanto internas como externas a Perú, en el diseño y la implementación de intervenciones apropiadas para aumentar la capacidad de atención de la salud mamaria en un país latinoamericano de ingresos medios, dando informes de mayor concientización sobre el cáncer de mama entre las mujeres, una mejor capacidad para el diagnóstico precoz por parte de los trabajadores de salud, y la creación de vínculos más fuertes y más funcionales entre los niveles primarios (es decir, locales o comunitarios) y niveles más altos (es decir, distrito, región y nacional) de la atención de la salud.(17)

6.3.3 Detección del Cáncer de Mama

El objetivo de la evaluación es siempre el encontrar el cáncer cuando todavía es curable y así disminuir la mortalidad.(18) La detección temprana del cáncer de mama mediante mamografía reduce significativamente el riesgo de muerte por la enfermedad. La evidencia más sólida es proporcionada por los ensayos controlados aleatorios (ECA), y las estimaciones agrupadas muestran que la mamografía de detección puede reducir la mortalidad por cáncer de mama en al menos un 20%.(19)

Con la mamografía se puede detectar de 2 a 8 casos de cáncer por 1000 pacientes, la sensibilidad de la mamografía disminuye en las mujeres con mamas densas (18,20); otra forma de detección es la tomosíntesis digital de mama (TDM) la cual es una técnica de mamografía digital en la que las tomosíntesis se construyen a partir de una serie de imágenes de bajas dosis adquiridas a medida que la fuente de impacto del tejido mamario es superpuesta. La eliminación de la superposición de tejido aumenta la visibilidad de las lesiones al tiempo que reduce los falsos positivos debido a la suma de tejido.(18,21)

El ultrasonido (ecografía) es otra manera de detectar el cáncer de mama como modalidad de detección complementaria. El ultrasonido de detección en combinación con la mamografía puede aumentar la detección del cáncer, de 2 a 4 cánceres adicionales por 1000 exámenes (tasa de detección del cáncer adicional), pero a costa de una cantidad de biopsias necesarias para la detección.(18,22)

La resonancia magnética (RM) de mama con gadolinio es altamente sensible (aproximadamente 90%) para la detección de cáncer de mama. Aunque los informes iniciales sugirieron una menor sensibilidad para la detección del carcinoma ductal in situ (CDIS), los avances en la calidad de la imagen y la interpretación de la imagen han resultado en 98% y 85% de sensibilidad para CDIS de alto grado y de no alto grado respectivamente. En los ensayos prospectivos de mujeres asintomáticas de alto riesgo, la detección de imágenes por RM fue más sensible (90-93%) que el examen clínico de senos (18%), la mamografía (33-50%), ultrasonido (37-52%) mamografía combinada con ultrasonido (48-63%).(18,23)

6.3.4 Factores de riesgo de cáncer de mama

Existen numerosos factores de riesgo como el sexo, el envejecimiento, los estrógenos, los antecedentes familiares, las mutaciones genéticas y el estilo de vida poco saludable, que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. (24)La mayoría de los cánceres de mama ocurren en mujeres y el número de casos es 100 veces mayor en mujeres que en hombres.(25) Aunque la tasa de incidencia de cáncer aumenta año tras año, la tasa de mortalidad disminuye debido a las pruebas de detección temprana generalizadas y las terapias médicas avanzadas. (26)

❖ **Envejecimiento:** Además del sexo, el envejecimiento es uno de los factores de riesgo más importantes del cáncer de mama, porque la incidencia del cáncer de mama está muy relacionada con el aumento de edad. Se adiciona el hecho de que las pacientes mayores experimentan

peores resultados de cáncer de mama, independientemente del subtipo de enfermedad y el estadio.(27)En 2016, aproximadamente el 99.3% de todas las muertes asociadas con el cáncer de mama en los Estados Unidos se informaron en mujeres mayores de 40. Por lo tanto, es necesario realizarse un examen de mamografía con anticipación en mujeres de 40 años o más. (25)

❖ **Antecedentes familiares:** Casi la cuarta parte de todos los casos de cáncer de mama están relacionados con la historia familiar. Las mujeres cuya madre o hermana tuvieron cáncer de mama son propensas a tenerlo. Un estudio de cohortes de más de 113000 mujeres en el Reino Unido demostró que las mujeres con un pariente de primer grado con cáncer de seno tienen un riesgo de 1.75 veces mayor de desarrollar esta enfermedad que las mujeres sin parientes afectadas. Además, el riesgo se vuelve 2.5 veces mayor en mujeres con dos o más parientes de primer grado con cáncer de mama.(28)

❖ **Factores Reproductivos:** Los factores reproductivos como la menarca tardía (aparición de la primera menstruación), la menopausia tardía, el primer embarazo en edad avanzada, el inicio de vida sexual temprana y el no tener hijos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. Cada retraso de 1 año en la menopausia aumenta el riesgo de cáncer de mama en un 3%. Cada retraso de 1 año en la menarca o cada nacimiento adicional disminuye el riesgo de cáncer de mama en un 5 % o 10%, respectivamente.(29–31)Un reciente estudio de cohortes noruego reveló que hay un riesgo de 1.54 de tener cáncer de mama en mujeres con 35 años o mayores y en aquellas que tienen su primer embarazo antes de cumplir 21 años.(32)

❖ **Estilo de vida:** Los estilos de vida modernos como el consumo excesivo de alcohol y la ingesta excesiva de grasas en la dieta pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. El consumo de alcohol puede elevar el nivel de hormonas relacionadas con los estrógenos en la sangre y desencadenar las vías delreceptor de estrógenos. Un metanálisis

basado en 53 estudios epidemiológicos indicó que una ingesta de 35-44 gramos de alcohol por día puede aumentar el riesgo de cáncer de mama en un 32%, con un aumento de 7.1% por cada 10 gramos adicionales de alcohol por día.(33,34) Aunque la relación entre el tabaquismo y el riesgo de cáncer de mama sigue siendo controvertida se han detectado mutágenos del humo del cigarrillo en el líquido mamario de mujeres no lactantes. (35) El riesgo de cáncer de mama también es elevado en las mujeres que fuman y beben. Hasta el momento la acumulación de evidencias demuestra que fumar a temprana edad, tiene un mayor riesgo de cáncer de mama. (36–38)

La dieta occidental moderna contiene demasiada grasa y el exceso de ingesta de grasa, especialmente de grasa saturada está asociado con la mortalidad y el mal pronóstico en pacientes con cáncer de mama. (39)

Se ha observado, en estudios epidemiológicos, una asociación entre la obesidad y el riesgo de incidencia de cáncer de mama posmenopáusico. Aunque en la mayoría de los estudios de mujeres premenopausicas no se ha encontrado una relación similar, varios estudios de intervención en el estilo de vida han demostrado que la pérdida de peso, el aumento de actividad física y los cambios en la dieta son factibles en las poblaciones de cáncer de mama y que las personas que realizan cambios en el estilo de vida después del diagnóstico de cáncer de mama experimentan varios beneficios físicos y psicológicos.(40)

6.4 Virus del papiloma humano

El virus del papiloma constituye una gran familia de pequeños virus que infectan el epitelio mucoso o cutáneo. Los virus del papiloma contienen un genoma de ADN circular de doble cadena muy pequeño de 7000 a 8000 pares de bases que está dividido en tres regiones: una región reguladora no codificante, que abarca cerca del 10% del genoma y se denomina región larga del control (LCR; long control región); la región de genes de expresión temprana (E; early), denominados así porque codifican las proteínas no estructurales E1, E2, E4, E6 y E7, que se expresan al inicio de la infección

y están involucradas en la regulación de la replicación viral y en la oncogénesis; por último, se encuentra la región que contiene los genes de expresión tardía (L; late), que codifica las proteínas estructurales L1 y L2, las cuales constituyen la cápside viral.(41)En la actualidad, se han identificado y secuenciado más de 300 virus del papiloma, incluidos más de 200 virus del papiloma humano y clasificados según la homología de sus genomas, y de acuerdo al riesgo de transformación maligna de la siguiente forma: bajo riesgo: 6, 11, 32, 42, 43, 44, 54 y 81; riesgo intermedio: 50, 51, 52, 53, 58 y 83, y alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 56, 59, 66, 68 y 70.(42)

El VPH es el agente de transmisión sexual más común en el mundo. Se encuentran agrupados en diferentes géneros, especies y tipos. El potencial oncogénico de los VPH de alto riesgo reside en las oncoproteínas E6 y E7, que son las responsables de perturbar el control del ciclo celular y de iniciar una serie de alteraciones asociadas con la transformación celular.(43)

Mientras que los tipos de bajo riesgo causan verrugas genitales, la infección con un tipo de VPH de alto riesgo puede causar cáncer anogenital, como cáncer cervical, vaginal, pene y anal, así como cierto subconjunto de cáncer de cabeza y cuello.(14,44)Dentro del cáncer de cuello uterino, el 60% son causados por VPH16 y el 15% por HPV18.(45)Las infecciones virales en principio son altamente inmunogénicas, sin embargo, el VPH se replica muy lentamente en comparación con otros virus. El control inmune natural de una infección por VPH se logra mediante respuestas inmunitarias innatas y adaptativas que incluyen anticuerpos específicos y células T efectoras.(46)

Afortunadamente, la mayoría de las infecciones por VPH son eliminadas por el sistema inmunitario del huésped, incluso si este proceso demora de 1 a 2 años desde la infección. Solo una minoría de las personas infectadas desarrolla cáncer, como es el caso de las infecciones por el VPH11. Es importante comprender las estrategias de evasión inmune del VPH para mejorar los enfoques inmunoterapéuticos ya que hasta ahora, lamentablemente, han demostrado un éxito limitado. (47–49)

6.4.1 Estrategias de evasión inmune en diferentes niveles intracelulares

El VPH posee estrategias que durante su ciclo de vida utiliza para no ser detectado por el huésped. El virus no tiene proteínas secretadas, las proteínas virales se expresan a bajos niveles durante la infección, no induce inflamación, viremia y tampoco la muerte de la célula huésped. (45,50)

Además, el VPH no cruza la membrana basal donde las células inmunes son más abundantes. Por lo tanto, no es sorprendente que muchos individuos expuestos naturalmente tengan una inmunidad humoral anti-HPV pobre y se observe una inmunidad deteriorada de las células T contra las proteínas E2, E6 y E7 del VPH en pacientes con lesiones intraepiteliales cervicales de alto grado en comparación con pacientes con lesiones regresivas.(51)La respuesta inmune dañada es el resultado de un amplio y muy efectivo espectro de estrategias de evasión inmune del VPH.(49)

❖ Expresión génica

Dependiendo del tipo, el VPH generalmente presenta 8 marcos de lectura abiertos (MLA) del inglés ORF (*open readingframe*), codificados por aproximadamente 8000 pares de bases. Dado que el genoma del VPH es tan pequeño, el virus emplea un mecanismo para hacer un uso máximo de su información genómica. El genoma de VPH codifica genes tempranos (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) y tardíos (L1 y L2) dependiendo de su expresión durante el ciclo de vida viral.(52)Los viriones altamente inmunogénicos, así como una mayor expresión de proteínas virales están presentes solo en las capas epiteliales superiores. En estas capas cercanas a la superficie epitelial, las células inmunes tienen acceso limitado, que es otra ventaja que permite que el VPH escape del reconocimiento inmune. Así mismo se sabe que el VPH altera la expresión génica en células hospedadoras: quimiocinas, moléculas de adhesión, receptores tipo Toll. (49)

❖ **Función proteica / tráfico**

La forma habitual de alterar la función de la proteína del huésped o el tráfico de oncogenes del VPH ocurre a través de la interacción proteína-proteína. Los queratinocitos son considerados como centinelas inmunes y como parte de la piel, pertenecen a la primera barrera física que los patógenos deben atravesar. Por lo tanto, los queratinocitos pueden inducir múltiples respuestas de interferón y también expresar receptores tipo Toll para alarmar al sistema inmunitario de los invasores. (53)

❖ **Procesamiento de antígenos**

El procesamiento efectivo de antígenos de clase I del factor principal de histocompatibilidad (MHC) es indispensable para las respuestas de células CD8+. El homólogo humano del MHC es el antígeno leucocitario humano (HLA). Las células T CD8+ a menudo también se denominan células T citotóxicas (CTL), porque pueden matar directamente a las células infectadas y por lo tanto son cruciales para combatir las infecciones virales y las respuestas antitumorales. Por lo tanto, los virus a menudo se dirigen a la maquinaria de procesamiento de antígenos (APM) para dificultar el reconocimiento de las células T. El procesamiento de los antígenos comienza en el citosol con la degradación de las proteínas intracelulares por el proteosoma/inmunoproteosoma. Los péptidos resultantes de una longitud de hasta 16 aminoácidos son transportados por el transportador asociado con el procesamiento de antígenos (TAP) en el Retículo Endoplasmático (RE). Aquí, los péptidos son divididos mediante aminopeptidasas del Retículo Endoplasmático (ERAP1 y ERAP2) a una longitud óptima para la unión a HLA. La carga de péptidos a HLA clase I es asistida por chaperonas tales como calnexina y tapsina. (54)

En los últimos años, se han publicado numerosas descripciones de procesamiento de antígenos alterados en infecciones por VPH y cáncer inducido por VPH. Se ha descubierto que el VPH altera los múltiples componentes del APM, interfiriendo directamente con la generación efectiva de epítomos de CTL. (49)

6.4.2 Estrategias de evasión inmune de VPH extracelular que afectan la función de la célula inmune

Además de los mecanismos de evasión inmune intracelular, el VPH también puede perturbar las redes inmunes celulares que son cruciales para eliminar el virus de forma efectiva. El VPH dificulta eficazmente las APC, como las células CD y Langerhans, así como las células efectoras, incluidas las células NK y T. Casi todas las estrategias de evasión inmune están presentes durante la infección, así como en los tumores impulsados por el VPH. Además de las estrategias de evasión inmune durante la infección, los tumores impulsados por el VPH emplean estrategias adicionales para ocultarse del sistema inmune huésped. (49)

❖ Células presentadoras de antígeno

El vínculo crucial entre el sistema inmune innato y adaptativo son las células presentadoras de antígenos (CPA) y estas son inhibidas por el VPH. Las células de Langerhans (LC) son células dendríticas inmaduras que residen en la epidermis y capas epiteliales superficiales de la mucosa. Inducen respuestas inmunes adaptativas mediante la detección de estructuras virales a través del reconocimiento de patrones a través de sus TLRs. (55)

En 2002, Kast y sus colegas observaron que las LC no son activadas a causa de partículas similares al virus del papiloma humano y no podrían cebar las células T. (56)

Como consecuencia de la regulación de la baja de E-cadherina sobre los queratinocitos infectados (57) las LC abandonan el tejido infectado. Recientemente, se demostró en un modelo de ratón que la proteína E7 sola también es suficiente para reducir las LC en la piel. (58)

❖ Células T

Para la eliminación efectiva del VPH, se necesita una respuesta robusta de las células T auxiliares (Th) y células T citotóxicas (CTL) (59)

Hay dos tipos de respuestas Th, Th1 y Th2. Las respuestas Th1 generalmente se dirigen contra patógenos intracelulares y promueven

una respuesta proinflamatoria, mientras que las respuestas Th2 generalmente se inducen en infecciones con patógenos extracelulares, juegan un papel en las reacciones alérgicas que no son proinflamatorias.

Curiosamente, se ha descubierto que el VPH puede interferir con la polarización Th1/Th2 de la respuesta inmune. En las primeras lesiones inducidas por VPH, se detectan citosinas asociadas con una respuesta inmune de tipo Th2, como interleuquina (IL)-6 e IL-10 y solo bajas o sin respuestas de Th1 mediadas por IFN γ . Por el contrario, las lesiones epiteliales de alto grado tienen niveles regulados de factor de necrosis tumoral (TNF)- α y niveles elevados de citoquinas Th1 y Th2 asociadas, lo que refleja una respuesta inmune no coordinada en la enfermedad avanzada. El cambio de Th1 a Th2 durante las primeras lesiones puede perturbar el reconocimiento inmune del virus y por lo tanto, promover la persistencia y la progresión de la enfermedad.(60,61)

❖ **Macrófagos asociados a tumores, células supresoras derivadas de mieloides y células T reguladoras**

Con el fin de evadir el reconocimiento inmunológico, los tumores impulsados por el VPH crean un entorno inmunosupresor similar a muchos otros tipos de tumores. Se reclutan tipos de células inmunosupresoras tales como macrófagos asociados a tumores (TAM), células supresoras derivadas de mieloides (MDSCs) y células T reguladoras (Tregs) para infiltrar el tumor.

La población heterogénea de TAM consiste principalmente en macrófagos con un fenotipo familiar-M2. Se sabe que estos inhiben las respuestas de células T antitumorales, atraen a Tregs y secretan las citoquinas inmunosupresoras IL-10 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF β). (62,63)

Los MDSC producen especies reactivas de oxígeno (ROS). Aunque el papel de los MDSC en los tumores impulsados por el VPH no se ha dilucidado completamente, se cree que ROS causa la inhibición de la activación de las células T al inhibir la cadena CD3 ζ del complejo de

TCR. Además, los Tregs, jugadores importantes de tolerancia periférica, secretan citoquinas inmunosupresoras tales como IL-10 y TGF β y pueden inactivar directamente las células T, por ejemplo, mediante CTLA-4 expresada en superficie.(64)

6.4.3 Transmisión del virus del papiloma humano

Los virus infectan exclusivamente heridas cutáneas y membranas mucosas, provocando la aparición de verrugas o tumores epiteliales y son estrictamente específicos de cada especie.

La infección por VPH se propaga a través de las relaciones sexuales (99%): oral, vaginal, anal o piel contra piel con una pareja infectada. Con menor frecuencia, la transmisión materna en el parto o, en raras ocasiones, la contaminación indirecta. La puerta de entrada de la infección son lesiones menores que surgen de las relaciones sexuales, el área más sensible es la transición entre el epitelio tibial y cilíndrico en el cuello uterino, la región anal y también en el área del cuello.

Se sabe que aproximadamente el 80% de la población, tanto hombres como mujeres, entrarán en contacto con la infección por VPH durante su vida. Aunque el sistema inmune trata las infecciones, alrededor del 20% de la infección persiste. (65)

El riesgo de contraer la infección por VPH puede aumentar con la presencia de factores como: Un alto número de parejas sexuales, actividad sexual a temprana edad, pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene, la edad, relaciones sexuales sin protección, además de factores ambientales como son la utilización prolongada de anticonceptivos orales, la alta paridad y el tabaquismo. La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad. Después de los 30 años, decrece la prevalencia. (66)

6.4.4 VPH en cáncer de mama

Varios estudios recientes han demostrado que aproximadamente el 29% de los cánceres de mama humanos son positivos para los subtipos de VPH de alto riesgo, especialmente los subtipos 16 y 18. Es imprescindible encontrar la relación del VPH y el CM, ya que existen factores de riesgo que no se han identificado aun. La mayoría de los casos de CM se originan a partir del epitelio del conducto mamario. Finalmente, la alta prevalencia de infección por VPH en la población sexualmente activa presenta un alto riesgo de infectar el tejido mamario. (67)

❖ Evidencia del VPH en cáncer de mama

En 1992, Di et al. (68) detectó secuencias de ADN de HPV-16 en el 29,4% de las 40 muestras de cáncer de mama incluidas en parafina y en el 17.1% de los ganglios linfáticos que contienen metástasis de cáncer de mama mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Sin embargo, el ADN del VPH no se pudo detectar en ninguno de las muestras que se procesaron utilizando hibridación in situ (ISH), lo que sugiere que la PCR es más sensible que la ISH.

Hennig et al. (69) detectó ADN de HPV-16 en 19 de 41 (46%) mujeres que tenían antecedentes de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (NIC III) y carcinoma de mama con PCR, pero solo se confirmó un caso positivo con ISH. Ellos postularon que el ADN oncogénico del VPH puede ser transportado desde el sitio de infección original a otros órganos a través de una vía hematológica o linfática, y puede ser responsable del desarrollo de cáncer en varios órganos. Además, compararon la expresión de las proteínas p53, p21 y c-erbB-2 entre los carcinomas de mama HPV-16 positivo y HPV-16 negativo utilizando inmunohistoquímica (IHC) y no encontraron diferencias significativas. (70)

❖ **Detección del VPH mediante la técnica del PCR**

Se han usado diferentes técnicas para identificar al virus del papiloma humano a lo largo de la historia. La técnica más usada en la actualidad para detectar el VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ya sea la PCR convencional o la PCR a tiempo real.

La PCR es una técnica científica en biología molecular para amplificar una o varias copias de un fragmento de ADN, generando miles o millones de copias de una secuencia de ADN particular. (71)

La PCR fue desarrollada en 1984 por el bioquímico estadounidense Kary Mullis. Mullis recibió el Premio Nobel y el Premio de Japón por el desarrollo de PCR en 1993. Sin embargo, Gobind Khorana ya habría descrito en 1971 el principio básico de replicar un trozo de ADN utilizando dos cebadores.

El principio básico de la PCR, como su nombre lo indica, es una reacción en cadena: una molécula de ADN se usa para producir dos copias, luego cuatro, luego ocho y así sucesivamente.

Esta duplicación continua se lleva a cabo mediante proteínas específicas conocidas como polimerasas, enzimas que pueden encadenar bloques de construcción de ADN individuales para formar largas hebras moleculares. Para hacer su trabajo, las polimerasas requieren un suministro de bloques de construcción de ADN, es decir, los nucleótidos que consisten en las cuatro bases de adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G).

También necesitan un pequeño fragmento de ADN, conocido como cebador, al cual se unen los bloques de construcción y una molécula de ADN más larga para servir como plantilla para construir el nuevo filamento.

Los cebadores de PCR son un factor principal responsable de las diferentes tasas de detección de VPH. Algunos estudios han informado diferentes tasas de detección para cualquier subtipo de VPH cuando se usan múltiples cebadores de PCR, y algunos estudios han documentado diferencias en la amplificación cuando se comparan varios pares de cebadores. (67)

Hay tres pasos principales involucrados en la técnica de PCR: desnaturalización, alineamiento y extensión. En el paso uno; el ADN se desnaturaliza a altas temperaturas (de 90 a 97 grados Celsius). En el paso dos, los cebadores hibridan con las hebras de plantilla de ADN para cebar la extensión. En el paso tres, la extensión se produce al final de los cebadores recocidos para crear una cadena complementaria de copias de ADN.(72)

Cualquiera de los métodos que se utilicen para detectar los productos amplificados en cada ciclo de la reacción necesita de la tecnología incluida en los termocicladores de PCR en tiempo real para: a) excitar al reportero, b) capturar la señal de emisión del mismo y c) realizar el análisis cuantitativo. En el mercado existen diferentes tipos de termocicladores para esta finalidad, cuyas diferencias principales son la fuente de energía que utilizan para la excitación.

En general son tres las fuentes: las lámparas de luz, diodos de emisión de luz (LED, por sus siglas en inglés) y láseres. Cualquiera que sea la fuente, primero el reportero es excitado y su señal de emisión colectada a través de un filtro que permite el paso de la longitud de onda correspondiente que llega hasta una fotodetector que captura la información proveniente de la muestra para su análisis en el software del equipo. (73)

VII. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de investigación

Diseño de investigación observacional, descriptivo, prospectivo y transversal.

7.2 Lugar de Ejecución

El desarrollo de la investigación se llevó a cabo en el Departamento de Investigación y en el Laboratorio de Biología Molecular de Banco de Tejidos Tumores del Departamento de Patología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

7.3 Población y muestra

Se identificaron las pacientes que fueron programadas a una operación de mastectomía en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) cuyo tumor primario sea de mama y que residan en el Perú.

Los criterios de inclusión que cumplieron las pacientes fueron: residir en Perú, ser mayores de 18 años, ser pacientes del INEN, pacientes femeninas diagnosticadas con cáncer de mama, la disposición de completar la ficha de recolección de datos y firmar el consentimiento informado para la donación voluntaria de una muestra biológica durante su procedimiento.

La población dispuesta de participar en este estudio fue de 100 pacientes (n=100).

7.4 Aprobación del Proyecto y del consentimiento Informado

El presente estudio forma parte del proyecto de Investigación: “RESPUESTA INMUNE CONTRA LA NEOPLASIA ASOCIADA A INFECCION POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN POBLACION PERUANA: ANALISIS DE COMPOSICION DE INFILTRADO INFLAMATORIO TUMORALEN CANCER OROFARINGEO, CANCER DE CERVIX Y CANCER DE MAMA“, incluido dentro del “CÍRCULO PARA LA INVESTIGACIÓN DE AGENTES INFECCIOSOS ENDÉMICOS CAUSANTES DE CÁNCER EN PERÚ” financiado por CONCYTEC (204-2015-FONDECYT), el cual fue aprobado por el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN (Anexo 1) y posteriormente fue aprobado, junto con el formato de Consentimiento Informado (Anexo 2) para la toma de muestra, por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN. (Anexo 3)

7.5 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Para preservar la confidencialidad del paciente se procedió a crear 2 bases de datos usando el programa Excell (Microsoft Corporation, EEUU), la primera base contuvo la información de la ficha de recolección datos y se le generó a cada paciente un código para identificarlo de los demás. La otra base de datos solo tuvo los códigos de los pacientes y los resultados de laboratorio obtenidos, los cuales se relacionaron con las variables recogidas de cada paciente.

7.6 Procedimientos de recolección de datos

Se procedió a buscar al paciente un día antes de su operación para completar la ficha de recolección de datos y firmar del Consentimiento Informado de forma voluntaria. Las pacientes fueron entrevistadas durante aproximadamente 15 minutos, solo si accedían a firmar el consentimiento informado. La ficha de recolección de datos evaluada por miembros del INEN (Anexo 4), está conformada por 4 secciones:

7.6.1. Datos personales

Nombre del paciente, número de historia clínica, fecha de nacimiento, peso, talla, ocupación, estado civil y dirección de domicilio.

7.6.2 Datos vida sexual y reproductiva

El uso de anticonceptivos, número de parejas sexuales, inicio de vida sexual, número de hijos y abortos.

7.6.3 Datos patológicos

Estudio de Papanicolaou así como su resultado y antecedentes patológicos.

7.6.4 Consumo de tabaco

Si fuma habitualmente.

7.6.5 Consumo de alcohol

Si bebe alcohol habitualmente.

7.6.6 Antecedentes Familiares

Familiares diagnosticados con cáncer de mama.

7.7 Obtención de la muestra biológica

Luego de una previa coordinación con el paciente y bajo su consentimiento se procedió a recolectar la muestra biológica. Las muestras fueron pequeñas piezas quirúrgicas de aproximadamente 5 mm de las secciones tumorales de la mama extirpadas de la paciente, estas fueron recolectadas luego de la operación. Para ello se coordinó con el Departamento de Patología para obtener dicha muestra quirúrgica inmediatamente terminada la operación y sin ningún químico preservante; cuyo procedimiento fue el siguiente: (i) Se comunicó al Banco de Tejidos Tumorales y al Área de Macroscopía del Departamento de Patología del INEN los pacientes a los cuales se les operaba de mastectomía y que cumplían con los criterios de inclusión; (ii) en cuanto las secciones tumorales extirpadas del paciente bajaron al Área de Macroscopía, un personal del área se comunicaba con el Departamento de Investigación y con uno del Banco de Tejidos tumorales para acudir con unos crioviales especiales en un contenedor que preservara en condiciones óptimas la muestra; (iii) las muestras fueron codificadas para preservar la confidencialidad del paciente de acuerdo a ley General de Salud; (iv) estas muestras fueron registradas en el sistema de Banco de Tejidos Tumorales para que puedan ser almacenadas a una temperatura de -80°C hasta la realización del procedimiento de extracción de ADN.

7.8 Extracción del ADN de la muestra tumoral

El proceso se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Banco de Tejidos Tumorales del INEN. Para la extracción del ADN genómico de las piezas quirúrgicas almacenadas a una temperatura de -80°C se utilizó el siguiente protocolo: (i) el investigador principal del proyecto mandó un documento formal solicitando las muestras a procesar; (ii) estas fueron colocadas en un envase con hielo para preservar condiciones bajas de temperatura y así evitar un choque térmico, debido a que las muestras estuvieron anteriormente almacenadas a una temperatura -80°C; (iii) luego fueron transportadas al Laboratorio de Biología Molecular del Banco de Tejidos Tumorales; (iv) el kit que se utilizó para la extracción de gDNA fue *Purelink Genomic DNA Mini Kit (K1820-02 - Invitrogen)* el protocolo de este

kit requiere menos de 25 mg de tejido por lo que las piezas quirúrgicas fueron pesadas y colocadas en microtubos de 1.5 mL estériles, si la muestra llegara a pesar más de 25 mg se procede a cortarla con material quirúrgico estéril; (v) a cada microtubo con la muestra se le agregó 180 uL de Buffer de Digestión y 20 uL de proteinasa K del kit y son incubadas a 56°C a 600 rpm hasta observar una digestión completa del tejido (2-3 horas); (vi) para el proceso de lisis se agregó 20 uL de RNase A del kit e incubar a temperatura ambiente por 2 minutos; (vii) luego se agregó 200 uL de *Genomic Lysis Binding Buffer* y Alcohol 100° para que pueda vincularse con la *columna/colector* del kit, se continuó con su centrifugación; (viii) para el proceso de lavado se utilizó 500 uL del *Wash Buffer 1* y luego con 500 uL del *Wash Buffer 2* del kit, (ix) posteriormente para el proceso de elución se utilizó por duplicado 45 uL Elution Buffer del kit; (x) lo recolectado del proceso de elución es almacenado a -20°C.

7.9 Cuantificación del ADN de las muestras

El proceso se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Banco de Tejidos Tumores del INEN. Para determinar la concentración y pureza del ADN que se obtuvieron de extracciones, se realizó la lectura fluorométrica en el equipo *Quantus™ Fluorometer (E6150 - Promega)*. El Fluorómetro Quantus™ está equipado con dos canales de fluorescencia para la cuantificación de ácidos nucleicos y proteínas: (i) Canal de fluorescencia rojo: excitación 640 nm shortpass (longitud de onda hasta 640 nm), emisión 660-720nm; (ii) Canal de fluorescencia azul: excitación 495 nm shortpass (longitud de onda hasta 495nm, emisión 510-580 nm. El kit que se utilizó es QuantifluorsDNASystem (E2670 – Promega) que tiene una sensibilidad de 0.5-200 ng/uL. El protocolo del kit indicó lo siguiente: (i) Preparar 1x *TE Buffer* que consta de 189.6 uL de *H2O libre de nucleasas* + 9.9 uL de 20x *TE Buffer*, (ii) agregar 0.5 uL *QuantiFluorsDNADye*, protegerlo de la luz; (iii) la solución blanco constara solo de esta solución; (iv) para la solución estándar se agregó 2 uL de *DNA Standard (100 ng/uL)*; (v) para las lecturas de las muestras se agregó al preparado inicial 4 uL de muestra de gDNA. La cuantificación obtenida estuvo en ng/uL.

7.10 PCR Cuantitativa o A tiempo Real (qPCR)

El proceso se realizó en el Laboratorio de Biología Molecular del Banco de Tejidos Tumorales del INEN. Para evaluar la calidad del ADN extraído se realizó la ejecución de PCR del gen ribosomal 18S de cada muestra de ADN. Para amplificar e identificar los tipos de VPH se utilizó el PCR a tiempo real en el equipo LightCycler 96 (ROCHE) utilizando los kits de detección PCR a tiempo real para el Virus del Papiloma Humano (Primerdesing, genesing) para el tipo de VPH 16 y 18; estos kits son almacenados a -20° C. El protocolo que indica el kit es el siguiente: (i) primero resuspender en agua libre de RNAsas/DNAsas el componente HPV# primer/probe mix (#= tipo de VPH a identificar) y el control positivo en 165 uL y 500 uL respectivamente; (ii) Luego por cada muestra de ADN se agregó 10 uL *Precision PLUS 2X qPCR Master Mix*, 1 uL de HPV# primer/probe mix y 4 uL de agua libre de RNAsas/DNAsas; (iii) en cada pocillo del plato o tira para PCR se colocó 100 ng de ADN de la muestra, por lo que se calculó cuántos uL de muestra se necesitaron y luego se agregó agua libre de ARNsas/DNAsas hasta completar 5 uL; (iv) los platos o tiras para PCR fueron sellados y colocados en el termociclador.

El ciclo del termociclador fue el siguiente:

Ciclos x 50	PASOS	TIEMPO	TEMPERATURA
	Activación de la enzima	2 minutos	95 °C
	Desnaturalización	10 segundos	95 °C
	Recolección de datos*	60 segundos	60°C

- Los datos fluorogénicos se deben recopilar durante este paso a través de los canales FAM y VIC según menciona el kit en uso

7.11 Análisis de datos

Para el análisis estadístico se utilizará los programas informáticos R y R Studio.

El análisis se realizó evaluando la relación entre la presencia de Virus del Papiloma Humano en las pacientes con cáncer de mama del INEN y las variables clínicas y sociodemográficas, dando como resultado el valor de p.

- ❖ Toda evaluación estadística se realizó a un nivel de significación de 5% o nivel de confiabilidad de 95% tomando como referencia varios estudios internacionales y latinoamericanos realizados en relación al tema de estudio y puestos como antecedentes.

7.12 Análisis del Índice de obesidad

De acuerdo a la altura de la persona y su peso corporal se calculó el índice de masa corporal. El índice de masa corporal se clasificó de acuerdo a la tabla de Valoración Nutricional según Índice de Masa Corporal (IMC) Adultas/os del Instituto Nacional de Salud del Perú. La ecuación usada para calcular el IMC es la siguiente:

$$IMC = \frac{Peso\ Kg}{(Talla\ m)^2}$$

Según el Instituto Nacional de Salud del Perú se considera como persona obesa aquella cuyo resultado de IMC es 30 o mayor con un índice de variación ± 1.5 , por lo que se considera como riesgo a obesidad aquellas personas que tienen un resultado de 28.5 a 29.99. (74,75)

VIII. RESULTADOS

8.1 Prevalencia del Virus del Papiloma Humano

De las 100 muestras de piezas quirúrgicas, 9 resultaron con virus de papiloma humano positivo, siendo el 9% del total. Ninguna de las 100 muestras analizadas dio positivo para el virus del papiloma humano 6. De las 100 muestras, 2 fueron positivos para el virus del papiloma humano 18 y 7 fueron positivos para el virus de papiloma 16, siendo este el tipo de VPH con mayor prevalencia en los tejidos de cáncer de mama analizados. (Tabla N° 1)

Tabla N°1.- Presencia del Virus de Papiloma Humano (VPH) en piezas quirúrgicas de cáncer de mama, INEN, 2017		
Resultado VPH	N° de casos	Prevalencia
Positivo VPH 16	7	7%
Positivo VPH 18	2	2%
Positivo VPH 6	0	0%
Negativo VPH (16, 18 y 6)	91	91%
TOTAL	100	100%

8.2 Resultados de la ficha de Datos y Estadística

Los datos fueron agrupados de la siguiente forma:

- **Índice de Masa Corporal:** Este grupo se dividió en pacientes obesas con un $IMC \geq 28.5$ y pacientes con peso normal con un $IMC < 28.5$.
El grupo de pacientes obesas estuvo conformado por **53** pacientes (**53%**) y el grupo de pacientes con peso normal lo conformaron **47** pacientes (**47%**). (Tabla N° 2)

Tabla N°2.- Índice de Masa Corporal (IMC) y presencia de VPH, INEN, 2017				
IMC	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
Obesidad ($IMC \geq 28.5$)	6	47	53	0.495
Normal o Sobrepeso ($IMC < 28.5$)	3	44	47	
TOTAL	9	81	100	

El grupo de pacientes con obesidad presentó **6** pacientes con VPH+ (**11.3%**) y **47** pacientes con VPH- (**88.7%**).

El grupo de pacientes con peso Normal presentó **3** pacientes con VPH+ (**6.3%**) y **44** pacientes con VPH- (**93.7%**) VPH-. (Grafico 1)

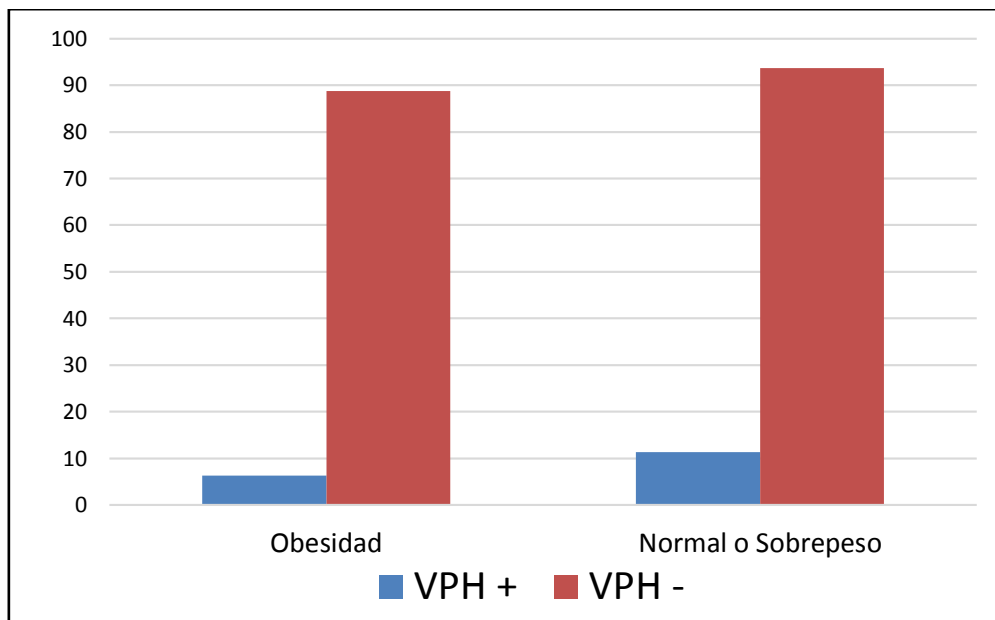


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes VPH +/- de acuerdo a su IMC

No hubo significancia entre la prevalencia del VPH en las pacientes con cáncer de mama del INEN y el índice de masa corporal, dando $p=0.495$, el cual es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Edad:** El rango de edades de las pacientes incluidas en el estudio fue de 26 a 90 años de edad, cuya mediana fue de 55 años. Se realizó una división de acuerdo a la mediana obtenida, siendo el primer grupo aquellas pacientes con 55 años o menos, conformado por **52** pacientes(**52%**)y el segundo grupo aquellas pacientes con 56 años a más conformado por **48** pacientes (**48%**). (Tabla N° 3)

Tabla N°3.- Edad y presencia de VPH, INEN, 2017				
Edad	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
≤55 años	3	49	52	0.305
>55 años	6	42	48	
TOTAL	9	81	100	

El grupo de pacientes menores o con 55 años presentó **3** pacientes con VPH+ (**5.7%**) y **49** pacientes con VPH- (**94.7%**).

El grupo de pacientes mayores de 55 años presentó **6** pacientes con VPH+ (**12.5%**) y **42** pacientes con VPH- (**87.5%**). (Grafico 2)

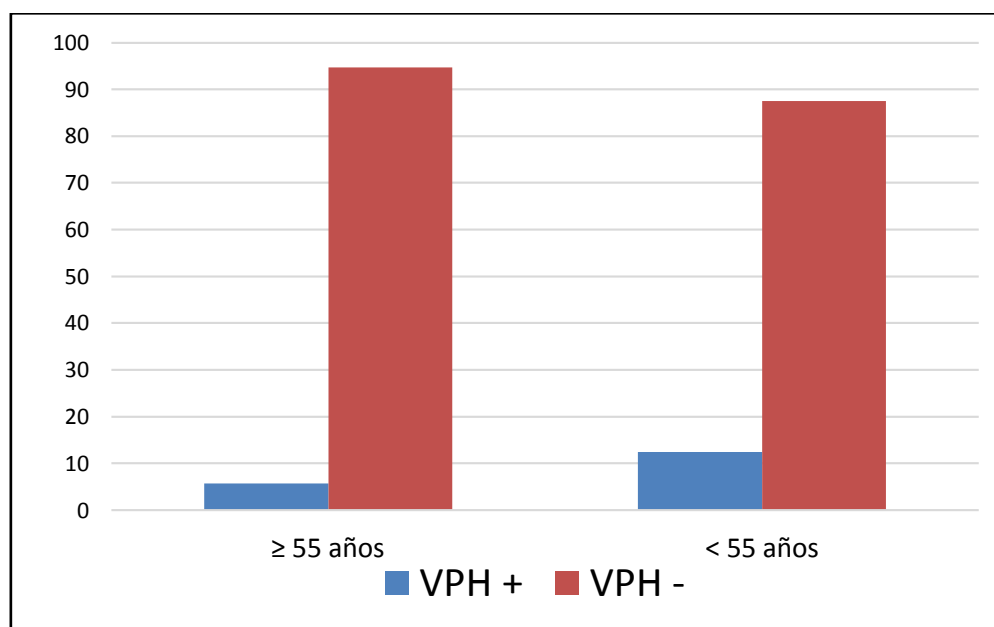


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes VPH +/- de acuerdo a su edad

El p-value demostró que no hubo significancia entre la Edad de la Paciente y la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama, siendo el p=0.305 el cual es mayor al nivel de significación establecido (p≤0.05).

- **Ocupación:** Este punto se dividió en dos grupos, aquellas pacientes “ama de casa” y otras que tenían un trabajo.
El grupo de pacientes “ama de casa” estuvo conformado por **81** pacientes (**81%**) y el grupo de pacientes con algún trabajo estuvo conformado por **19** pacientes (**19%**). (Tabla N° 4)

Tabla N°4.- Ocupación y presencia de VPH, INEN, 2017				
Ocupación	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
Ama de casa	8	73	81	1.000
Trabaja	1	18	19	
TOTAL	9	91	100	

El grupo “ama de casa” presentó **8** pacientes con VPH+ (**9.9%**) y **73** pacientes con VPH- (**90.1%**).

El grupo con algún trabajo presentó **1** paciente con VPH+ (**5.5%**) y **18** pacientes con VPH- (**94.5%**). (Gráfico 3)

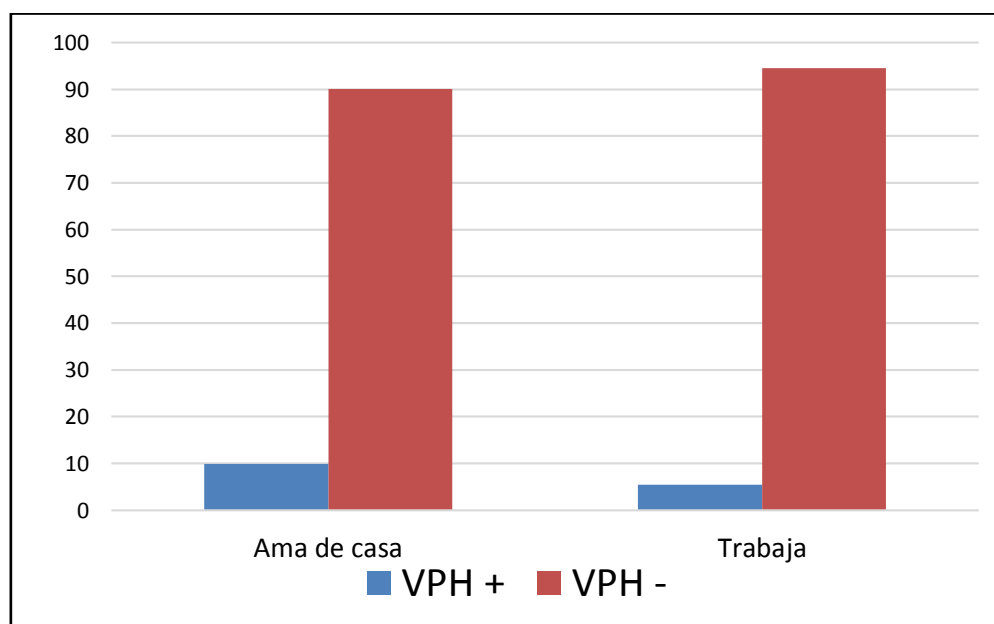


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes VPH +/- de acuerdo a su Ocupación

No se encontró significancia entre la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama y la ocupación de la paciente, dado que el resultado fue de $p=1$, el cual es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Estado Civil:** Se agrupó a las pacientes que estaban casadas o solteras, El grupo de mujeres casadas estuvo conformado por **37** pacientes (**37%**) y el grupo de pacientes solteras estuvo conformado por **63** pacientes (**63%**)(Tabla N° 5)

Tabla N°5.- Estado civil y presencia de VPH, INEN, 2017				
Estado Civil	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
Casada	6	31	37	0.073
Soltera	3	60	63	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes casadas presentó **6** pacientes con VPH+ (**16.2%**) y **31** pacientes con VPH- (**93.8%**).

El grupo de pacientes solteras presentó **3** pacientes con VPH- (**4.8%**) y **60** pacientes con VPH- (**95.2%**). (Gráfico 4)

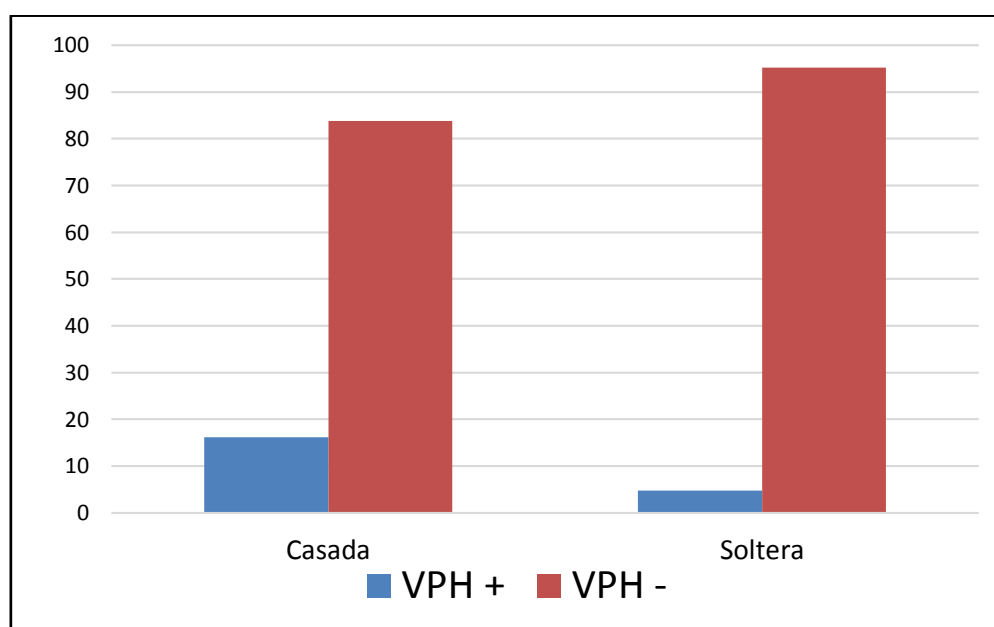


Gráfico 4. Porcentaje de pacientes VPH +/- de acuerdo a su Estado Civil

No se encontró significancia entre el estado civil de las pacientes y la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, el resultado fue de 0.073 el cual es muy cercano al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Domicilio:** Se dividieron a las pacientes en 2 grupos, las que vivían en la Región de Lima y las pacientes que vivían en las demás Regiones del Perú.

El grupo de pacientes que vive en Lima estuvo conformado por **46** pacientes (**46%**) y el grupo de pacientes que viven en otras Regiones del Perú estuvo conformado por **54** pacientes (**54%**). (Tabla N° 6)

Tabla N°6.- Domicilio y presencia de VPH, INEN, 2017				
Domicilio	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
No vive en Lima	3	43	46	0.501
Vive en Lima	6	48	54	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que no viven en la Región Lima presentó **3** pacientes con VPH+ (**6.5%**) y **43** pacientes con VPH- (**93.5%**).

El grupo de pacientes que viven en la Región Lima presentó **6** pacientes con VPH+ (**11.1%**) y **48** pacientes con VPH- (**88.9%**). (Gráfico 5)

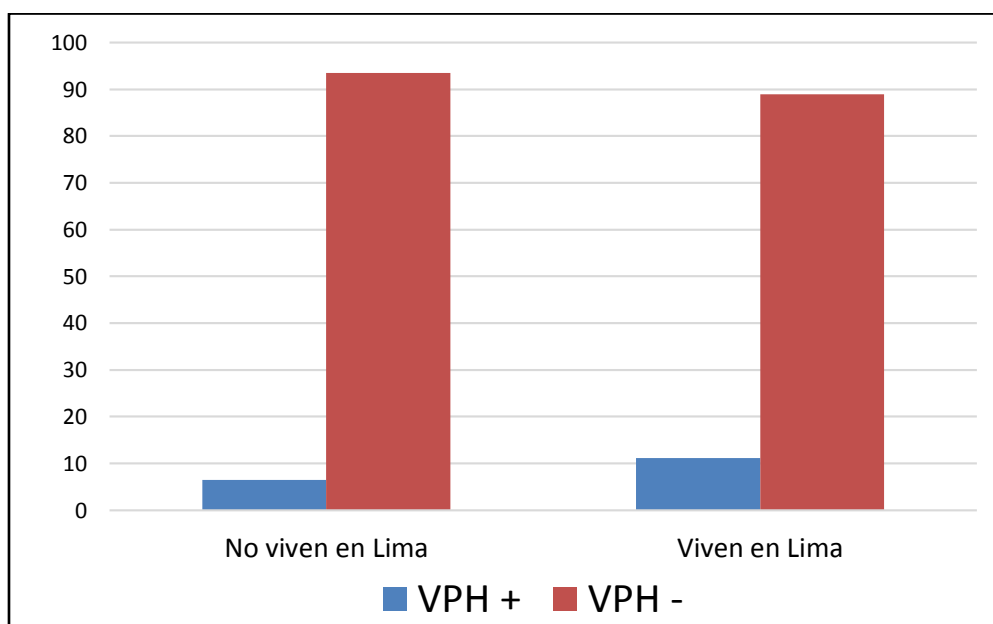


Gráfico 5. Porcentaje de pacientes VPH +/- de acuerdo a su Domicilio

Se demostró que no habría significancia entre la Región donde residen las pacientes y la prevalencia de VPH en pacientes con cáncer de mama, el resultado obtenido fue $p=0.501$ siendo mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Número de Parejas Sexuales:** Se dividieron en 2 grupos aquellas que han una o ninguna pareja sexual y aquellas que tuvieron más de una pareja sexual.

En el grupo que tuvo una o ninguna pareja sexual estuvo conformado por **69** pacientes (**69%**) y el grupo que había tenido más de una pareja sexual estuvo conformado por **31** pacientes (**31%**). (Tabla N° 7)

Tabla N°7.- N° de parejas sexuales y presencia de VPH, INEN, 2017				
N° de parejas sexuales	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
Más de una pareja sexual	4	27	31	0.453
Una o ninguna pareja sexual	5	64	69	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que tuvo una o ninguna pareja sexual presentó **5** pacientes con VPH+ (**7.2%**) y **64** pacientes con VPH- (**92.8%**).

El grupo de pacientes con más de una pareja sexual presentó **4** pacientes con VPH+ (**12.9%**) y **27** pacientes con VPH- (**87.1%**). (Gráfico 6)

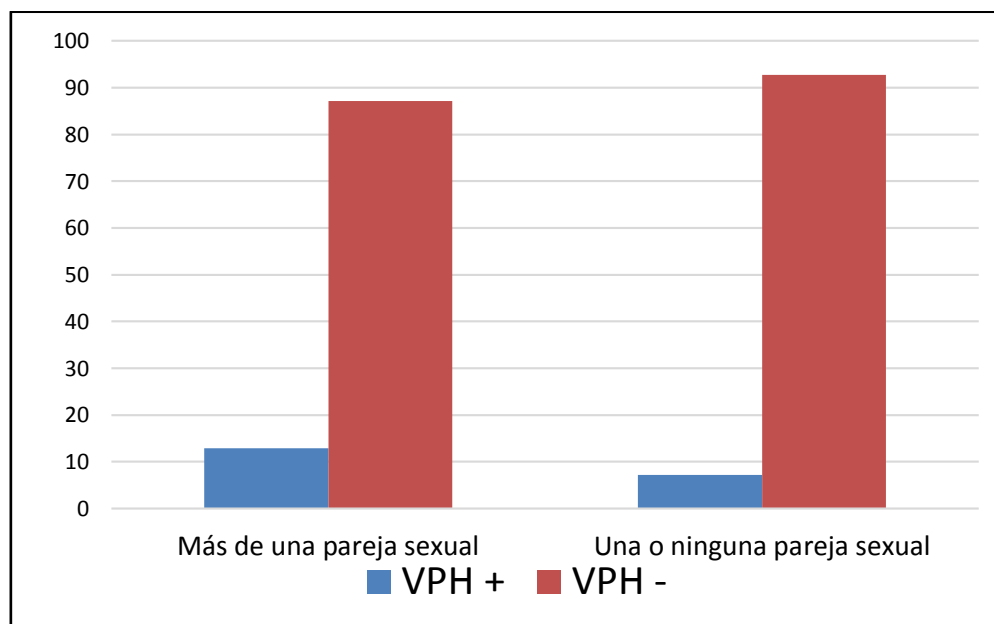


Gráfico 6. Porcentaje de pacientes VPH +/- según número de parejas sexuales

No se encontró significancia entre la prevalencia del VPH y el número de parejas sexuales de las pacientes con cáncer de mama debido a que el resultado de $p = 0.501$ fue mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Inicio de Vida Sexual:** Se dividieron las pacientes que empezaron su actividad sexual a una edad menor a 18 años y aquellas que comenzaron su actividad sexual a los 18 años o en años posteriores. El grupo de pacientes que inició su vida sexual a los 18 años o posteriores estuvo conformado por **68** pacientes (**68%**) y el grupo que empezó su vida sexual antes de los 18 años estuvo conformado por **32** pacientes (**32%**). (Tabla N° 8)

Tabla N° 8.- Inicio de vida sexual y presencia de VPH, INEN, 2017				
Inicio de vida sexual	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
≥ 18 años	8	60	68	0.265
< 18 años	1	31	32	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que iniciaron su vida sexual con 18 años o más presentó **8** pacientes con VPH+ (**11.7%**) y **60** pacientes con VPH- (**88.3%**). El grupo de pacientes que iniciaron su vida sexual con menos de 18 años presentó **1** paciente con VPH+ (**3.1%**) y **31** pacientes con VPH- (**96.9%**). (Gráfico 7)

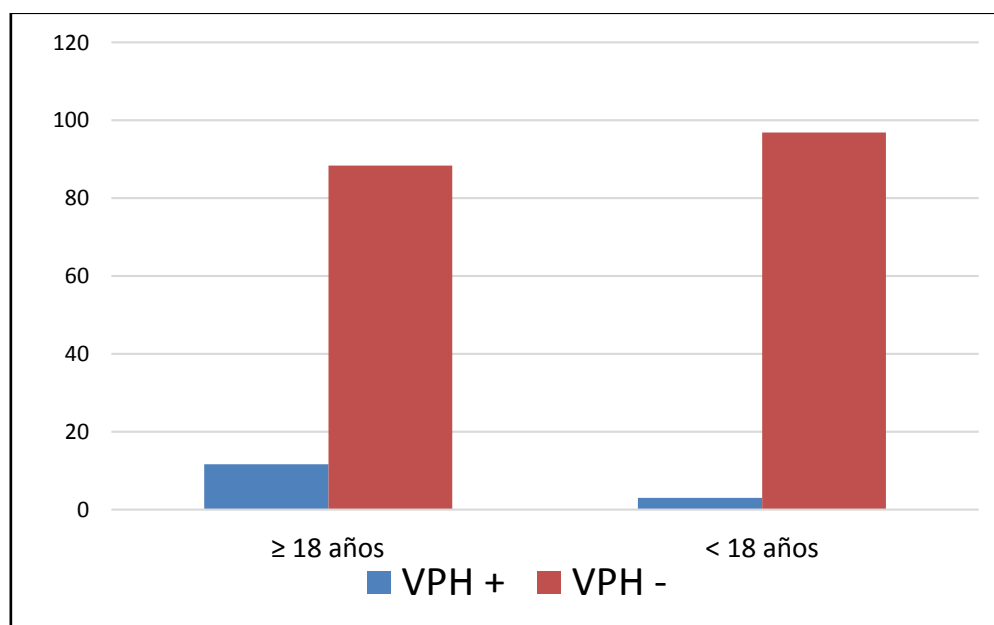


Gráfico 7. Porcentaje de pacientes VPH +/- según su inicio de vida sexual

Se demostró que no habría significancia entre el inicio de vida sexual y la prevalencia del virus del papiloma humano en pacientes con cáncer de mama, ya que el resultado obtenido fue de $p=0.265$, el cual es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Paridad:** Se dividió este grupo en dos segmentos, aquellas pacientes que tienen al menos un hijo y aquellas pacientes que nunca tuvieron hijos. El grupo de paciente que nunca tuvo hijos estuvo conformado por **11** pacientes (**11%**) y el grupo de pacientes que tenía al menos un hijo estuvo conformado por **89** pacientes (**89%**). (Tabla N° 9)

Tabla N° 9.- Hijos y presencia de VPH, INEN, 2017				
HIJOS	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
No	1	10	11	1.000
Si	8	81	89	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que no tienen hijos paridos por ellas presentó **1** paciente con VPH+ (**9.1%**) y **10** pacientes con VPH- (**90.9%**).

El grupo de pacientes que ha tenido al menos un hijo parido presentó **8** pacientes con VPH+ (**9%**) y **81** pacientes con VPH- (**91%**). (Gráfico 8)

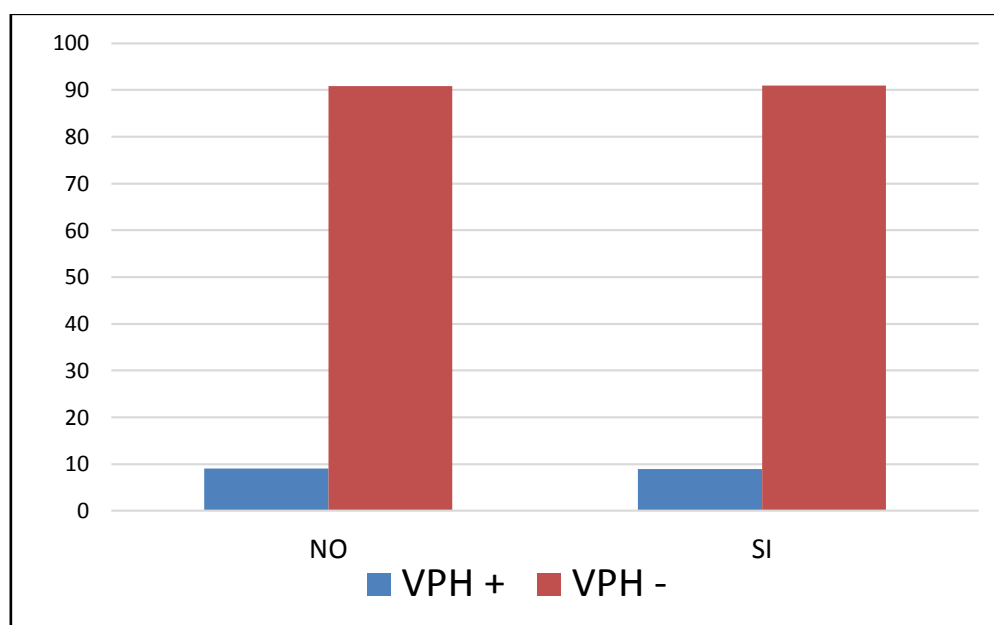


Gráfico 8. Porcentaje de pacientes VPH +/- según hijos paridos

No se obtuvo significancia alguna entre la prevalencia del virus del papiloma humano y la paridad de las pacientes con cáncer de mama debido a que el resultado fue $p=1$, el cual es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Abortos:** Se dividió en 2 grupos, aquellas que habían abortado alguna vez y aquellas pacientes que nunca tuvieron un aborto.
El grupo que nunca tuvo un aborto estuvo conformado por **65** pacientes (**65%**) y el grupo que tuvo al menos un aborto estuvo conformado por **35** paciente (**35%**). (Tabla N° 10)

Tabla N° 10.- Aborto y presencia de VPH, INEN, 2017				
ABORTO	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
No	7	58	65	0.488
Si	2	33	35	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que no presentan abortos presentó **7** pacientes con VPH+ (**10.7%**) y **58** pacientes con VPH- (**89.3%**).

El grupo que tuvo al menos un aborto presentó **2** pacientes con VPH+ (**5.7%**) y **33** pacientes con VPH- (**94.3%**). (Gráfico 9)

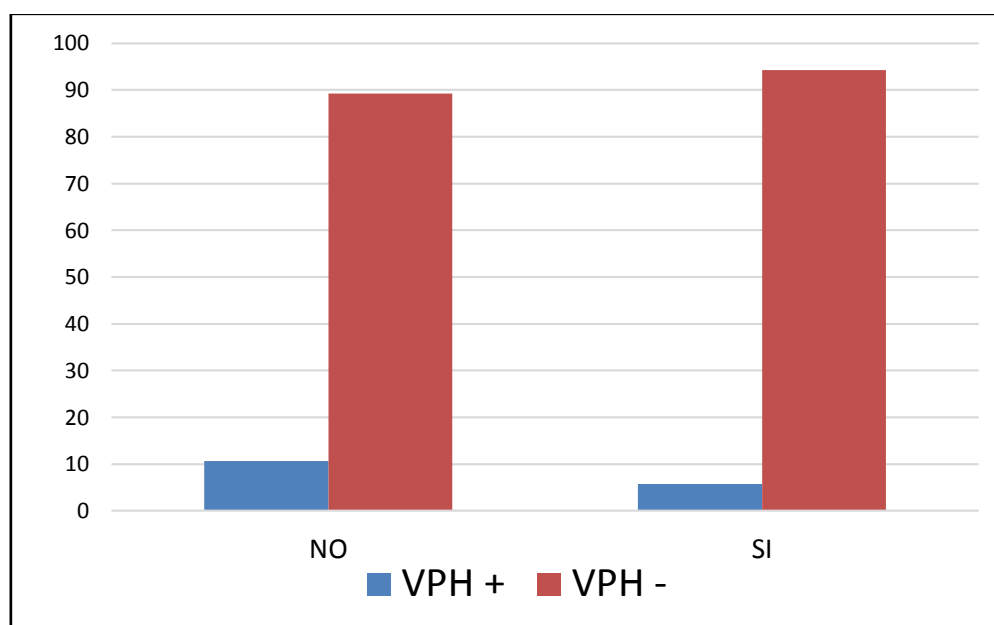


Gráfico 9. Porcentaje de pacientes VPH +/- según abortos

Se obtuvo como resultado $p=0.488$, demostrando que no hay significancia entre los abortos y la prevalencia de VPH en pacientes con cáncer de mama debido a que el valor obtenido es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Uso de anticonceptivos:** En este grupo se agruparon a las pacientes que utilizan algún tipo de anticonceptivo y aquellas que no los utilizan. El grupo de paciente que no usa ningún tipo de anticonceptivo estuvo conformado por **66** pacientes (**66%**) y el grupo que utiliza algún tipo de anticonceptivo estuvo conformado por **34** pacientes (**34%**). (Tabla N° 11)

Tabla N° 11.- Uso de anticonceptivos y presencia de VPH, INEN, 2017				
Uso de anticonceptivo	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
No	4	62	66	0.267
Si	5	29	34	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que no usa anticonceptivo presentó **4** pacientes con VPH+ (**6%**) y **62** pacientes con VPH- (**94%**).

El grupo de pacientes que usa anticonceptivos presentó **5** pacientes con VPH+ (**14.7%**) y **29** pacientes con VPH- (**85.3%**). (Grafico 10)

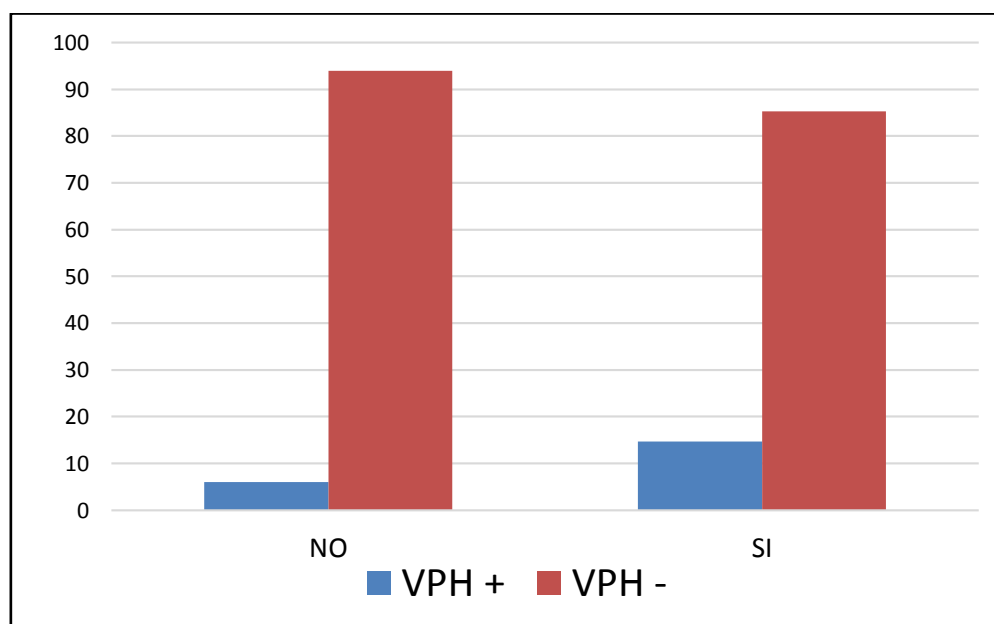


Gráfico 10. Porcentaje de pacientes VPH +/- según el uso de anticonceptivos

No se obtuvo significancia alguna entre el uso de anticonceptivos y la prevalencia del virus del papiloma humano en pacientes con cáncer de mama debido a que el resultado fue $p=0.267$ el cual es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Resultado de Papanicolau:** Ninguna de las pacientes presentó un resultado positivo en la prueba de Papanicolau. Este grupo se dividió en pacientes con resultado negativo en el examen de Papanicolau que estuvo conformado por **52** pacientes (**52%**) y pacientes que nunca se realizaron un examen de Papanicolau que estuvo conformado por **48** pacientes (**48%**). (Tabla N° 12)

Tabla N° 12.- Resultado de Papanicolau y presencia de VPH, INEN, 2017				
Papanicolau	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
Negativo	4	48	52	0.734
Nunca se realizo	5	43	48	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes cuyo resultado de Papanicolaou fue negativo presentó **4** pacientes con VPH+ (**7.7%**) y **48** pacientes con VPH- (**92.3%**). El grupo de pacientes que nunca se realizó un estudio de Papanicolaou presentó **5** pacientes con VPH+ (**10.4%**) y **43** pacientes con VPH- (**89.6%**). (Gráfico 11)

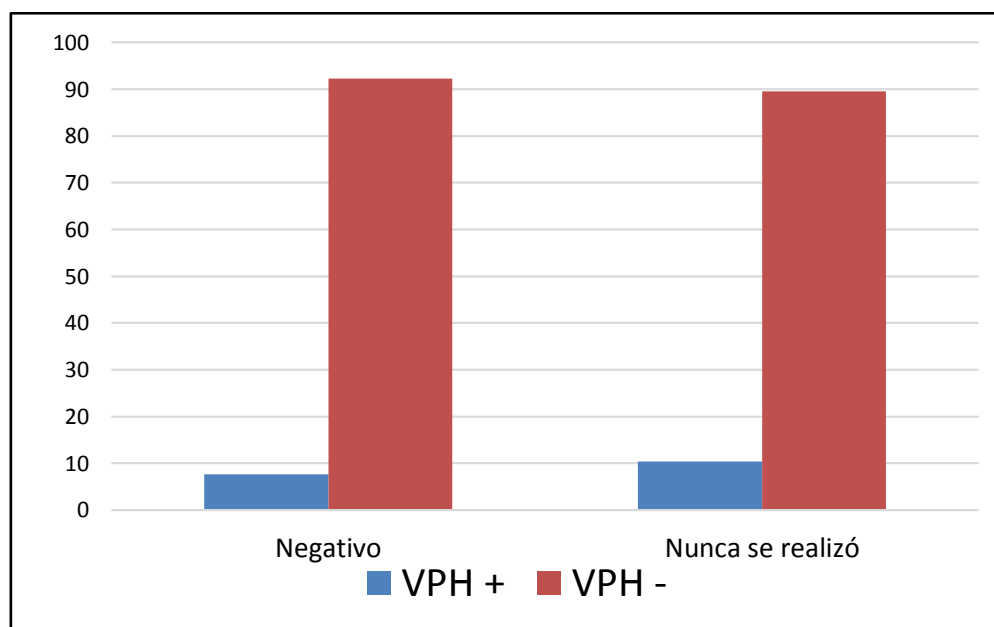


Gráfico 11. Porcentaje de pacientes VPH +/- según su estudio de Papanicolaou

Se obtuvo como resultado $p=0.734$, demostrando que no hay significancia entre los casos con resultado negativo o sin resultado y la prevalencia de VPH en pacientes con cáncer de mama, debido a que el valor obtenido es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Antecedentes Patológicos:** Este grupo se dividió en pacientes sin ningún antecedente patológico y aquellas pacientes que presentaban algún antecedente patológico (hipertensión arterial, diabetes, alergias o tuberculosis).

Del grupo de paciente que no presentó ningún antecedente patológico estuvo conformado por **74** pacientes (**74%**) y el grupo de pacientes que presentó algún antecedente patológico estuvo conformado por **26** pacientes (**26%**). (Tabla N° 13)

Tabla N° 13.- Antecedentes Patológicos y presencia de VPH, INEN, 2017				
Antecedentes Patológicos	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
NO	6	68	74	0.693
SI	3	23	26	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes sin antecedentes patológicos presentó **6** pacientes con VPH+ (**8.1%**) y **68** paciente con VPH- (**91.9%**). El grupo de pacientes con antecedentes patológicos presentó 3 pacientes con VPH+ (**11.5%**) y **23** pacientes con VPH- (**88.5%**). (Gráfico 13)

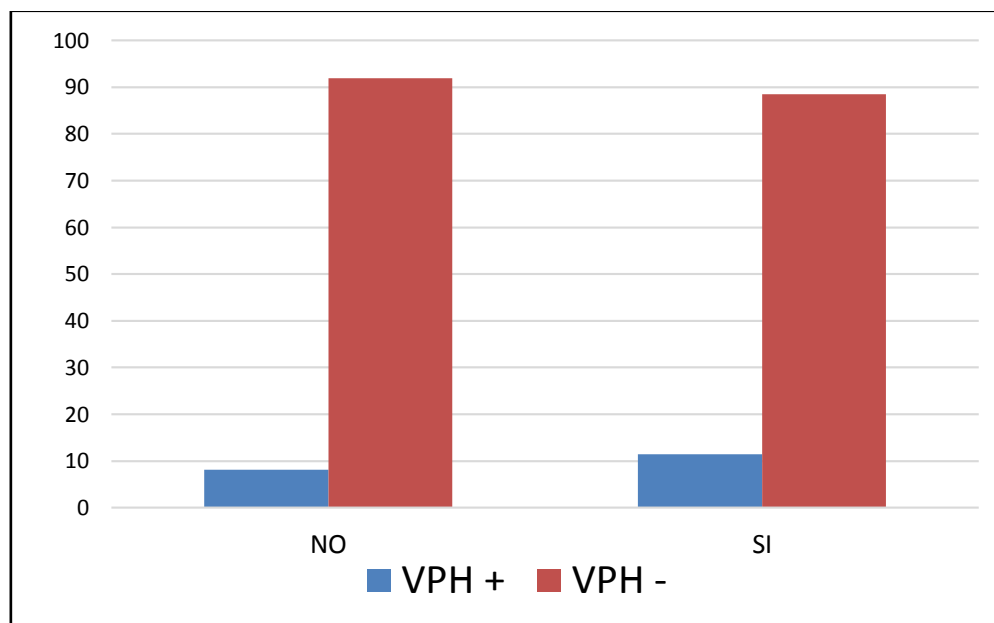


Gráfico 12. Porcentaje de pacientes VPH +/- según antecedentes patológicos

Se obtuvo como resultado $p=0.693$, demostrando que no hay significancia entre tener antecedentes patológicos y la prevalencia de VPH en pacientes con cáncer de mama debido a que el valor obtenido es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Bebe Alcohol o Fuma Regularmente:** Ninguna de las 100 pacientes declaró fumar regularmente. Con respecto a la ingesta de alcohol **2** de ellas declararon que, si consumían alcohol regularmente(**2%**), las otras**98** pacientes solo consumían alcohol esporádicamente o no consumían alcohol (**98%**). (Tabla N° 15)

Tabla N° 14.- Consumo de alcohol y presencia de VPH, INEN, 2017				
Consumo de Alcohol	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
NO	9	89	98	1
SI	0	2	2	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que no bebe alcohol presentó **9** pacientes con VPH+ (**9.2%**) y **89** pacientes con VPH- (**90.8%**).

El grupo de pacientes que si consumía alcohol regularmente fue de **2** pacientes de las cuales representaron el **100%** del grupo, todas con VPH- (Gráfico 14)

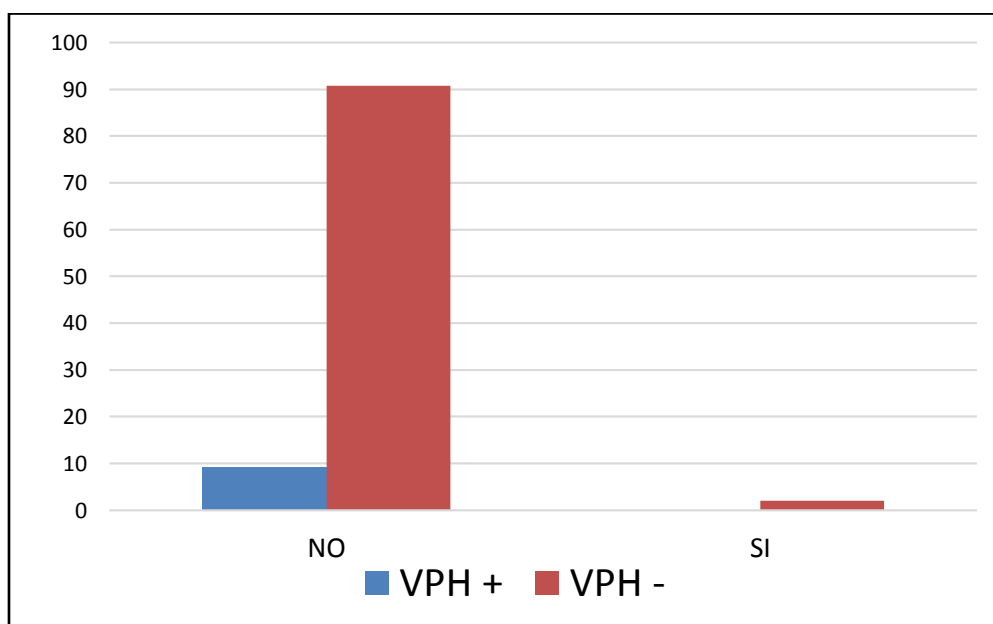


Gráfico 13. Porcentaje de pacientes VPH +/- según consumo de alcohol

No se obtuvo significancia alguna entre el consumo regular de alcohol y la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer debido a que el resultado fue $p=1$, el cual es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

- **Antecedentes familiares:** Este grupo se dividió en aquellas pacientes que tenían algún familiar que haya tenido cáncer de mama y aquellas que no hayan tenido algún familiar con cáncer de mama.
El grupo de pacientes que no tuvo ningún familiar con cáncer de mama estuvo conformado por **78** pacientes (**78%**) y el grupo de pacientes que si tuvo algún familiar con cáncer de mama estuvo conformado por **22** pacientes (**22%**). (Tabla N° 15)

Tabla N° 15.- Antecedentes Familiares y presencia de VPH, INEN, 2017				
Antecedentes Familiares	Presencia VPH		TOTAL	p
	VPH Positivo	VPH Negativo		
NO	6	72	78	0.408
SI	3	19	22	
TOTAL	9	91	100	

El grupo de pacientes que no tuvieron familiares con cáncer de mama presentó **6** pacientes con VPH+ (**7.7%**) y **72** pacientes con VPH- (**92.3%**). El grupo de pacientes que sí tuvieron familiares con cáncer de mama presentó **3** pacientes con VPH+ (**13.6%**) y **19** pacientes con VPH- (**86.4%**). (Gráfico 14)

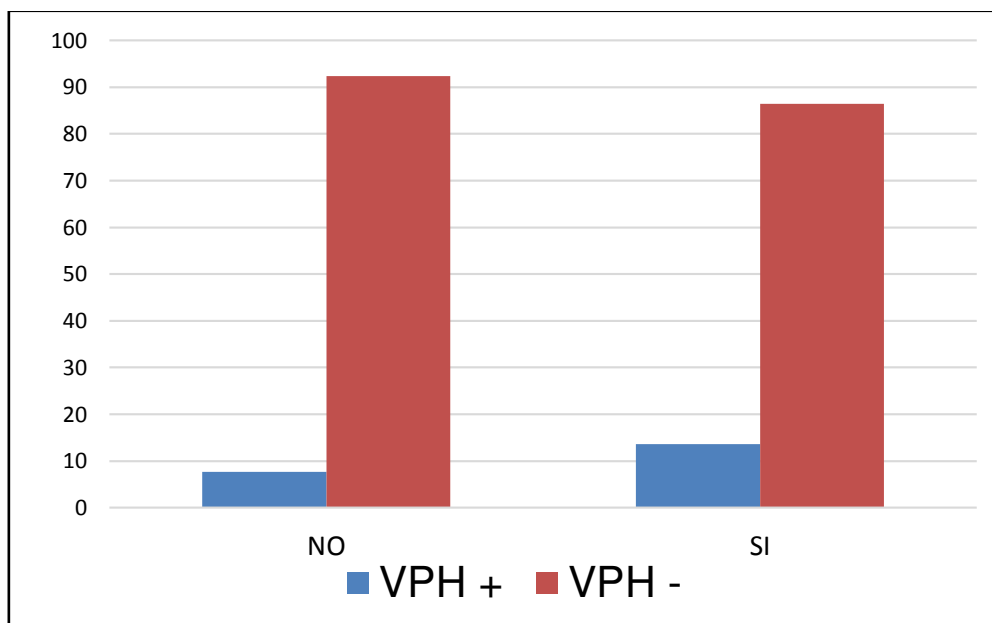


Gráfico 14. Porcentaje de pacientes VPH +/- según antecedentes familiares

Se tuvo como resultado $p=0.408$, demostrando que no hay significancia entre tener antecedentes familiares con cáncer de mama y la prevalencia de VPH en pacientes con cáncer de mama debido a que el valor obtenido es mayor al nivel de significación establecido ($p \leq 0.05$).

IX. DISCUSION

En el presente estudio se obtuvo una prevalencia del virus del papiloma humano asociados a riesgo oncogénico como el VPH 16 Y VPH 18 en pacientes peruanas con cáncer de mama del 9% de un total de 100 pacientes, mediante PCR en tiempo real; siendo del total de casos positivos analizados el 77.7% como prevalencia de virus del papiloma humano 16 y 22.3% como prevalencia del virus del papiloma humano 18. Estos resultados coinciden con otros estudios como el realizado en Tailandia (5) cuya población de estudio fue de 350 pacientes diagnóstico de cáncer de mama y 350 tumores de mama benignos usando PCR convencional y luego visualizando los resultados en gel de electroforesis en un transiluminador, demostrando una prevalencia de VPH de 4.29% en pacientes con cáncer de mama, siendo el virus de papiloma humano 16 el que presentó mayor presencia con un total de 37% y una prevalencia de 2.86% del virus del papiloma humano en pacientes con tumores benignos de mama, cabe recalcar que de este segundo grupo el mayor tipo de VPH encontrado fue el 16 con un porcentaje de 34%; otra coincidencia se encuentra en un estudio realizado en China (3) con muestras de tejido canceroso de mama de 62 pacientes utilizando PCR convencional y visualizados en electroforesis dando una prevalencia de virus de papiloma humano de 6.5% siendo en el tipo VPH16 el que presenta más prevalencia seguido por el VPH18; finalmente un estudio de latinoamericano realizado en Chile coincide con los valores encontrados (7) con muestras parafinadas de 46 pacientes chilenas con cáncer de mama aptas para el estudio, mediante PCR convencional se detectó una prevalencia de 8.7% del virus de papiloma humano siendo el tipo VPH 16 el que prevalecía en ese grupo.

Algunos estudios han encontrado una mayor prevalencia del virus del papiloma humano como un estudio de Japón (2) realizado para detectar la presencia del virus del papiloma humano en una población de 124 pacientes femeninas japonesas con la técnica de PCR convencional usando un cebador de la región E6 del virus e identificando el genotipo usando una técnica basada en el principio de hibridación reversa, encontrando una prevalencia del VPH de 21%, aunque no demostró ser

significativo en relación al cáncer de mama, el tipo de VPH más prevalente fue el tipo 16 con una prevalencia del 92% de los casos positivos el cual coincide como el tipo de VPH con mayor prevalencia encontrado en este estudio; en Pakistán (4) se juntó un grupo de 250 muestras parafinadas de cáncer de mama de pacientes mujeres pakistaníes, analizadas por PCR convencional y luego analizadas por corrida en gel para identificar la presencia del virus, del cual se halló una prevalencia de 18.1% del VPH; y en Latinoamérica se registran 2 estudios que presentaron una mayor prevalencia de VPH siendo el caso de Argentina (10) donde se condujo un estudio con 61 muestras de biopsias frescas de las cuales se analizó por PCR en tiempo real la presencia del virus de papiloma humano usando cebadores basados en las zonas E6 y E7 del virus, encontrando una prevalencia del virus 26% siendo el tipo 16 el que demostró mayor presencia en las muestras positivas y México (8) donde se realizó un estudio incluyendo 51 casos de cáncer de mama positivos de muestras parafinadas, dando un total de 15 casos positivos para virus de papiloma humano usando PCR convencional y luego analizando las muestras con un método basado en el principio de hibridación reversa, el tipo de virus que demostró mayor prevalencia fue el tipo 16 con un 66.6% de los casos positivos seguido por el tipo 18 con un 20% de los casos positivo. Una revisión sistemática de 29 estudios también dio una prevalencia de VPH mayor (6) en la cual se incluyeron 2211 muestras, las cuales mostraron una prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama del 23%, la menor prevalencia fueron detectados en estudios referentes a la población europea y la mayor prevalencia fue en Norte América y Australia, en todos los estudios recopilados se identificó la presencia de los tipos VPH 16 y 18.

Hay casos en los que la prevalencia del VPH llega casi al 50% de los casos analizados como un estudio realizado en Australia que encontró una gran prevalencia de virus de papiloma humano (1) en el cual se trabajaron 54 muestras de tejido fresco congelado el cual fue analizado por PCR convencional y luego por electroforesis demostrando una prevalencia de 50%, donde el tipo VPH18 estuvo presente en todos los casos; otro estudio que indica una gran prevalencia es el realizado en España

(76)presentando resultados similares al de Australia, con 251 casos de cáncer de mama y 186 controles negativos, usando PCR convencional e identificando los VPH por hibridación reversa encontrando una prevalencia de 51.8% del virus de papiloma humano en el grupo de personas con cáncer de mama y una prevalencia de 26.3% en el grupo control; y en Latinoamérica (9) se realizó un trabajo en el país de Venezuela con 24 muestras de biopsias frescas de pacientes con cáncer de mama, usando PCR convencional y analizando las muestras con una técnica basada en el principio de hibridación reversa, el cual demostró una gran prevalencia del VPH de 41.7%, el tipo más frecuente fue el 51 seguido por el 18 y 33.

La variación de prevalencias entre los estudios puede deberse a la cantidad de muestras incluidas en los estudios. Otro motivo podría deberse a las diferentes técnicas de PCR utilizadas en los estudios, en el presente estudio se utilizó el PCR en tiempo real junto a una sonda taqman debido a su especificidad y precisión.

Para estimar la prevalencia del virus del papiloma humano y su relación con características sociodemográficas en pacientes con cáncer de mama se tomaron los datos de las 100 pacientes, como la edad que estuvo en un rango de 26 a 90 años con una mediana de 55 años pero no se encontró significancia entre ellas; casos muy similares concuerdan con el rango, la mediana de la edad y su significancia como lo es el estudio donde participan mujeres tailandesas (5)con un rango de edades entre 25 a 89 años con una mediana de 53 años pero tampoco se encontró significancia alguna con la prevalencia del VPH, otro estudio realizado en Japón (2)cuyas pacientes estaban en un rango de edad de 23 a 90 años y cuya mediana era 55 años no presentó significancia en relación a la prevalencia de VPH; otro estudio de Venezuela (9) presentó un grupo de 24 pacientes con un rango de edad de 37 a 84 años y con una mediana de 57 años tampoco presentó significancia, junto a este se le suma un estudio de Australia (1) con 54 muestras de pacientes con cáncer de mama en edades de 30 a 88 años con una media de 57 años no presentó significancia alguna con la prevalencia de VPH.

Hubieron estudios que presentaron una mediana diferente a la obtenida como el estudio realizado en Chile (7) con 46 muestras de paciente con una mediana de edad de 65 años no presento significancia en relación a la prevalencia del VPH y el de México (8) que presentó 53 casos de tumores de mama con una mediana de 48 años tampoco encontró una significancia. Hubo un estudio realizado en Pakistán que agrupo las edades de las mujeres de forma diferente (4) con 250 pacientes con divisiones de edad de joven aquellas que tenían menos de 30 años, adultas de 30 años a 50 años y como viejas las que tenían más de 50 años aunque tampoco presentó significancia. Otro estudio de España aunque presento resultados similares si presentó una significancia entre las edades, (76) presentó una mediana de edad de pacientes de 56 años y controles negativos con una mediana de 40 años.

Los estudios presentan medianas similares, esto puede deberse a que las pacientes se encuentran en un gran rango de diferencia de edades, entre aproximadamente 25 a 80 años, la posibilidad de que no se haya encontrado significancia entre la edad y la presencia de VPH puede deberse a que el VPH se encontró en pacientes con diferentes edades.

Con referencia al Índice de Masa Corporal se encontró que el 53% de las pacientes presentaba obesidad o alto riesgo a padecerla, pero no se llegó a encontrar una significancia en relación a la prevalencia del virus del papiloma humano, el estudio de Søgaaard, M. et. Al. 2016, (77) en Denmarkel menciona lo contrario ya que de un total de 87 782 pacientes solo el 3% presentó obesidad. Esto puede deberse a las diferentes condiciones alimenticias, climáticas, demográficas o genéticas que poseen las pacientes.

El resultado de ocupación que 8 pacientes que desempeñaban labor como ama de casa presentaron VPH positivo y solo una paciente que poseía algún trabajo como ocupación presento VPH positivo; caso contrario sucedió en el estudio de Ngamkham et al. 1839, (5) realizado en Taiwan

donde 12 pacientes con algún trabajo presentaban VPH positivo y solo 3 pacientes amas de casa presentaron VPH positivo. Esto puede deberse a los diferentes tipos estilos de vida que debe enfrentar la mujer en estos países. Ambos estudios demostraron que la relación entre la presencia del VPH y la ocupación no presenta significancia, esto probablemente se deba a la poca cantidad de pacientes con VPH positivo.

El estado civil que tuvo el presente estudio fue de 37 pacientes casadas de las cuales 6 tenían VPH positivo y 63 que estaban solteras de las cuales 3 presentaban VPH positivo más no se encontró significación en su relación a la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama aunque podría ser un factor que pueda influir en alguna manera, caso similar presenta Khan et al 2008, (2) con una cantidad de 115 pacientes mujeres japonesas casadas de las cuales 24 fueron VPH positivo y 7 pacientes que no estaban casadas, de las cuales 1 presentaba VPH positivo, al igual que en el presente estudio no presentó significancia; Ngamkham et al 2017, (5) también estudia esta relación en Tailandia donde de 138 pacientes solteras 4 presentaron VPH positivo y de las 212 mujeres casadas, 11 presentaron VPH positivo sin embargo tampoco la relación del estado civil y la prevalencia de VPH en pacientes con cáncer de mama tuvo significancia. La similitud en que las mujeres casadas presenten más casos VPH positivo podría deberse a la monogamia que representa el matrimonio.

Debido a que el Perú es un país centralizado muchos avances en salud o campañas de prevención están más presente en la capital que en relación con las demás regiones del país por lo que se decidió evaluar si la región de vivienda de las pacientes con cáncer de mama tenía relación con la prevalencia de VPH encontrándose que el 54 % vive en la región de Lima con 6 casos positivos para VPH y que el 46% vivía en otras regiones del país con 3 casos positivos para VPH, más no se encontró significancia entre esta relación, indicando que la descentralización en salud no es responsable de la presencia de VPH.

El 89% de las pacientes con cáncer de mama había tenido al menos un hijo de las cuales 8 con VPH positivo, y el 11% no había tenido hijos, de este grupo 1 paciente dio como resultado VPH positivo, más no represento ninguna significancia. Según Delgado García et al 2017, (76) el porcentaje de mujeres españolas que tenían al menos un hijo también era mayor y el cual también presentaba mayor porcentaje de casos positivos para VPH sin embargo no presentaba significancia con la prevalencia de VPH; Khan et al 2008, (2) también incluye la variable de hijos en su estudio donde el porcentaje de pacientes japonesas con al menos un hijo era el mayor y el cual tenía el porcentaje de más pacientes con VPH positivo sin embargo tampoco presenta significancia; el mismo resultado presentó el estudio Fernandes, A. et al 2015, realizado en Venezuela(9) en el cual el número de hijos no presentó una significancia en relación a la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama; esto indica que es posible que el tener al menos un hijo pueda ser un factor que vuelva a la mujer a ser más vulnerable a poseer el VPH, cabe mencionar que el pensamiento de tener hijos cambia en cada país lo cual puede ser un factor en ciertas diferencias de los porcentajes encontrados.

Varios estudios han mencionado que el inicio de vida sexual puede influir no significativamente en la prevalencia de cáncer de cérvix, más no se ha registrado en estudios anteriores alguna significancia en relación a la prevalencia del VPH en pacientes con cáncer de mama por lo que en este estudio se encontró que el mayor porcentaje de mujeres de VPH se encontraba en aquellas que habían iniciado su vida sexual pasados los 18 años e Islam et al 2018 (78), menciona que en la India se encontraron mutaciones en la zona E6 del tipo VPH16 más no se encontró una significancia. Ambühl et al 2016 (79) en Denmark menciona que uno de los factores de riesgo ante posibles abortos podría ser el virus del papiloma humano aunque en el presente estudio las pacientes que presentaban VPH positivo estuvieron en el grupo de pacientes que nunca tuvo ningún

aborto y no se presentó significancia de la relación con la prevalencia del virus de papiloma no se descarta que podría influir de alguna manera.

El ingerir anticonceptivos no demostró ser un factor que presente significancia en relación a la prevalencia del virus de papiloma humano al igual que lo menciona Fernandes et al 2015 (9) el cual tampoco encontró una significancia aunque en caso contrario ese estudio presentó una mayor cantidad de pacientes venezolanas con VPH positivo dentro del grupo que no consumía anticonceptivos orales; los anticonceptivos orales influyen en las hormonas femeninas de diferentes formas lo cual podría ser un factor que influye en la presencia del VPH.

Como último factor sociodemográfico se tomó en cuenta el número de parejas sexuales que había tenido la paciente a lo largo de su vida ya que al tener mayor número de parejas aumenta la probabilidad de contagio de alguna enfermedad sexual, por lo que se registró que la mayoría de las pacientes solo había tenido una pareja sexual o ninguna, caso similar también presentó un estudio de la India, Ginindza et al. 2017,(80) en el cual la mayoría de las mujeres mencionaba también haber tenido solo una pareja sexual. Esto concuerda al factor de estado civil en que las mujeres casadas presentaban más prevalencia de VPH, por lo que su presencia podría estar asociada a la monogamia, si el esposo posee VPH este podría estar de alguna forma contagiando a la esposa durante un lapso de tiempo.

Debido a que los valores de p no presentaron significancia en relación a las variables dependientes sociodemográficas y la prevalencia del Virus del Papiloma Humano en pacientes con Cáncer de Mama se acepta la hipótesis nula debido a que ninguna presentó un nivel de significancia mayor al establecido ($p \leq 0.05$).

Para estimar la prevalencia del virus del papiloma humano en relación a las características clínicas se tomó en cuenta la prueba de Papanicolaou la cual es un procedimiento que se usa para la obtención de células del cuello uterino con el fin de observarlas con un microscopio y así detectar

si hay cáncer o precáncer y al cual el virus del papiloma humano está altamente relacionado, debido a la falta de concientización en el Perú la mayoría de las mujeres no se hacen un chequeo preventivo de cáncer eso se demuestra en el presente estudio donde el mayor porcentaje de pacientes pertenecían al grupo que nunca se había realizado un examen de papanicolau a lo largo de su vida y donde muchas presentaban poca información con respecto al virus del papiloma humano, caso similar presenta Mendoza Solis et al 2007 (81) donde las pacientes peruanas presentaban un conocimiento de prevención medio y bajo y muchas desconocían al virus del papiloma humano, demostrando que la falta de información de cuidado de la salud y la descentralización aún tienen una fuerte presencia en el Perú.

Se sabe que el cáncer puede desencadenar o aparecer cuando el paciente sufre de algún problema patológico como es el presentar diabetes o tuberculosis sin embargo no se encontró significancia junto a la prevalencia del VPH y se obtuvo como resultado que la mayoría de pacientes con VPH positivo no padeciera de ningún antecedente patológico. No se encontró algún estudio que busque este tipo de relación, probablemente debido a que el cáncer casi siempre está acompañado de diferentes tipos de enfermedades patológicas anteriores o posteriores al cáncer y encontrar una en específica que pudiera tener relación incluiría muchas variables.

Los antecedentes familiares juegan un rol importante como factor preventivo para diagnosticar posibles canceres futuros o actuales, el presente estudio identificó que la mayoría de pacientes no presentaba antecedentes familiares con cáncer de mama al igual que el mayor porcentaje de pacientes con VPH positivo, el mismo resultado se obtuvo con Khan et al. 2008 (2) en mujeres japonesas y al igual que el presente estudio tampoco relacionó los antecedentes familiares con cáncer de mama y la prevalencia del virus de papiloma tuvo significancia. Esto se podría deber a que existen varios tipos de VPH con la finalidad de vencer las barreras genéticas por lo que no presentaría una afinidad especial.

El alcohol o el consumo de tabaco es un factor de riesgo para varios tipos de cáncer, en el presente estudio ninguna paciente declaró consumir tabaco habitualmente más en el estudio realizado en España por Delgado-García et al 2017 (76) si hubieron pacientes españolas que fumaban regularmente más el grupo que mayor porcentaje presentaba era el de las que no fumaban al igual que el estudio en Tailandia por Ngamkham et al. 2017 (5) aunque en ambos casos ninguno presentó significancia; el estudio de Tailandia también presentó al igual que el presente estudio que la mayoría de pacientes no consumía alcohol frecuentemente aunque a diferencia del estudio de Tailandia el presente estudio si incluía en este grupo todas las pacientes con VPH positivo posiblemente por las pocas pacientes que participaron o los pocos casos con VPH positivo encontrados, ambos casos no presentaron significancia en relación a la prevalencia con el virus del papiloma humano. En el Perú el consumo de tabaco y/o sustancias alcohólicas cada vez es menor en mujeres sin embargo en Europa o Asia se observa que las mujeres aún consumen tabaco y/o es podría deberse al contexto social, religioso y diferente pensamiento que desarrollan las mujeres en los diferentes países.

Debido a que los valores de p no presentaron significancia en relación a las variables dependientes clínicas y la prevalencia del Virus del Papiloma Humano en pacientes con Cáncer de Mama se acepta la hipótesis nula debido a que ninguna presentó un nivel de significancia mayor al establecido ($p \leq 0.05$).

X. CONCLUSIONES

- Se demostró la presencia del virus de papiloma humano en pacientes femeninas con cáncer de mama encontrándose una prevalencia del 9%. Se encontró la presencia de los tipos 16 y 18 de virus del papiloma humano, siendo el VPH16 el que presenta mayor número de casos positivos.
- Se observó que el factor del estado civil es el factor sociodemográfico ($p=0.073$) que presentó mayor cercanía al nivel de significación establecido ($p\leq 0.05$) y los que presentaron mayor lejanía fueron el factor de ocupación de la paciente ($p=1$) y la paridad ($p=1$). Sin embargo, se observó que los factores sociodemográficos no demostraron ser un factor estadísticamente significativo de la presencia del virus del papiloma humano en tejidos tumorales de pacientes peruanas del INEN.
- Se observó que los antecedentes familiares ($p=0.408$) son un factor clínico que presentó mayor cercanía al nivel de significación establecido ($p\leq 0.05$) y el que presentó mayor lejanía fue el factor de consumo de alcohol y tabaco ($p=1$). Sin embargo, se observó que los factores clínicos no demostraron ser un factor estadísticamente significativo de la presencia del virus del papiloma humano en tejidos tumorales de pacientes peruanas del INEN.

XI. RECOMENDACIONES

Se recomiendan más estudios con un mayor número de muestras y la evaluación de otras características o parámetros como lo son la carga viral, los oncogenes virales y sus variaciones genéticas, características patológicas del tumor entre otros y ampliar el rango de estudio a otras Instituciones que permitan la obtención de datos de otras Regiones del Perú.

XII. EXPRESIONES DE GRATITUD

Este estudio fue apoyado y financiado por CIENCIACTIVA-CONCYTEC, bajo el contrato FONDECYT 204-2015 bajo el proyecto titulado “CIRCULO PARA LA INVESTIGACIÓN DE AGENTES ENDÉMICOS CAUSANTES DE CÁNCER EN PERÚ”

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. A. A, T.P. S, A.C. C, G.D. F, N.A.J. M, N.A. S, et al. High prevalence of human papillomaA., A., T.P., S., A.C., C., G.D., F., N.A.J., M., N.A., S., ... Bennett, I. C. (2011). High prevalence of human papillomaviruses in fresh frozen breast cancer samples. *Journal of Medical Virology*, 83(12), 2157–2163. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117964>. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L362795562%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/jmv.22223%5Cnhttp://fq5np7af6j.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=01466615&id=doi:10.1002/jmv.22223&atitle=High+prevalence+of+human+p>
2. Khan NA, Castillo A, Koriyama C, Kijima Y, Umekita Y, Ohi Y, et al. Human papillomavirus detected in female breast carcinomas in Japan. *Br J Cancer*. 2008;99(3):408–14.
3. Mou X, Chen L, Liu F, Shen Y, Wang H, Li Y, et al. Low prevalence of human papillomavirus (HPV) in Chinese patients with breast cancer. *J Int Med Res* [Internet]. 2011;39(5):1636–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22117964>
4. Naushad W, Surriya O, Sadia H. Prevalence of EBV, HPV and MMTV in Pakistani breast cancer patients: A possible etiological role of viruses in breast cancer. *Infect Genet Evol*. 2017;54:230–7.
5. Ngamkham J, Karalak A, Chaiwerawattana A, Sornprom A, Thanasutthichai S, Sukarayodhin S, et al. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2017;18(7):1839–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5648388/>
6. Simões PW, Medeiros LR, Pires PDS, Edelweiss MI, Rosa DD, Silva FR, et al. Prevalence of human papillomavirus in breast cancer: A systematic review. Vol. 22, *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012. p. 343–7.
7. Aguayo F, Khan N, Koriyama C, González C, Ampuero S, Padilla O, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infections in breast cancer from Chile. *Infect Agent Cancer*. 2011;6(1).
8. Cantu de León D, Pérez Montiel D, Nemcova J, Mykyskova I, Turcios E, Villavicencio V, et al. Human Papillomavirus (HPV) in breast tumors: prevalence in a group of Mexican patients. *BMC Cancer* [Internet]. 2009;9(1):26. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-9-26>
9. Fernandes A, Bianchi G, Feltri AP, Perez M, Correnti M. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecancermedicalscience*. 2015;9:1–9.

10. Pereira Suarez AL, Lorenzetti MA, Gonzalez Lucano R, Cohen M, Gass H, Vazquez PM, et al. Presence of Human Papilloma Virus in a Series of Breast Carcinoma from Argentina. *PLoS One*. 2013;8(4).
11. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(2):87–108. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
12. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014;64(1):9–29. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21208/full%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
13. Desantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer Statistics , 2013. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):52–62.
14. Amadou A, Torres-mejía G. Breast cancer in Latin America : global burden , patterns , and risk factors. *Salud Publica Mex*. 2014;56(5):547–54.
15. Piñeros M, Ramos W, Antoni S, Abriata G, Medina LE, Miranda JJ, et al. Cancer patterns, trends, and transitions in Peru: a regional perspective. Vol. 18, *The Lancet Oncology*. 2017. p. e573–86.
16. Department WCD. WHO Chronic Disease Department. Breast cancer burden, policies and programmes assessment tool. Inventory by INEN, Peru, 2012.
17. Duggan C, Dvaladze AL, Tsu V, Jeronimo J, Constant TKH, Romanoff A, et al. Resource-stratified implementation of a community-based breast cancer management programme in Peru. Vol. 18, *The Lancet Oncology*. 2017. p. e607–17.
18. Niell BL, Freer PE, Weinfurter RJ, Arleo EK, Drukteinis JS. Screening for Breast Cancer. Vol. 55, *Radiologic Clinics of North America*. 2017. p. 1145–62.
19. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih Y-CT, et al. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk: 2015 Guideline Update From the American Cancer Society. *JAMA* [Internet]. 2015;314(15):1599–614. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4831582&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501536%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4831582>
20. Wang AT, Vachon CM, Brandt KR, Ghosh K. Breast density and breast cancer risk: A practical review. Vol. 89, *Mayo Clinic Proceedings*. 2014. p. 548–57.
21. Niklason LT, Christian BT, Niklason LE, Kopans DB, Castleberry DE, Opsahl-Ong BH, et al. Digital tomosynthesis in breast imaging. *Radiology* [Internet]. 1997;205(2):399–406. Available from:

<http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.205.2.9356620>

22. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;299(18):2151–63.
23. Sardanelli F, Podo F, Santoro F, Manoukian S, Bergonzi S, Trecate G, et al. Multicenter surveillance of women at high genetic breast cancer risk using mammography, ultrasonography, and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (the high breast cancer risk italian 1 study): Final results. *Invest Radiol*. 2011;46(2):94–105.
24. Majeed W, Aslam B, Javed I, Khaliq T, Muhammad F, Ali A, et al. Breast Cancer: Major Risk Factors and Recent Developments in Treatment. *Asian Pacific J Cancer Prev [Internet]*. 2014;15(8):3353–8. Available from: <http://koreascience.or.kr/journal/view.jsp?kj=POCPA9&py=2014&vnc=v15n8&sp=3353>
25. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin [Internet]*. 2017;67(1):7–30. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21387>
26. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. Vol. 13, *International Journal of Biological Sciences*. 2017. p. 1387–97.
27. Freedman, R. A., Keating, N. L., Lin, N. U., Winer, E. P., Vaz-Luis, I., Lii, J., ... & Barry WT (2018). B cancer-specific survival by age: W outcomes for the oldest patients. C. No Title.
28. Brewer HR, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(1):193–200.
29. Washbrook E. Risk factors and epidemiology of breast cancer. *Women's Heal Med*. 2006;3(1):8–14.
30. Horn J, Vatten L. Reproductive and hormonal risk factors of breast cancer: a historical perspective. *Int J Womens Health [Internet]*. 2017;Volume 9:265–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28490905>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5414577>
<https://www.dovepress.com/reproductive-and-hormonal-risk-factors-of-breast-cancer-a-historical-p-peer-reviewed-article-IJWH>
31. Dall GV, Britt KL. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. *Front Oncol [Internet]*. 2017;7. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2017.00110/full>
32. Horn J, Åsvold BO, Opdahl S, Tretli S, Vatten LJ. Reproductive factors and the risk of breast cancer in old age: A Norwegian cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):237–43.

33. Hamajima N, Hirose K, Tajima K, Rohan T, Calle EE, Heath CW, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer - Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *Br J Cancer*. 2002;87(11):1234–45.
34. Jung S, Wang M, Anderson K, Baglietto L, Bergkvist L, Bernstein L, et al. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):916–28.
35. Knight JA, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF, Langballe R, et al. Alcohol consumption and cigarette smoking in combination: A predictor of contralateral breast cancer risk in the WECARE study. *Int J Cancer*. 2017;141(5):916–24.
36. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2204–9.
37. Gaudet MM, Carter BD, Brinton LA, Falk RT, Gram IT, Luo J, et al. Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2016;dyw288. Available from: <https://academic.oup.com/ije/article-lookup/doi/10.1093/ije/dyw288>
38. Kispert S, McHowat J. Recent insights into cigarette smoking as a lifestyle risk factor for breast cancer. *Breast cancer* (Dove Med Press [Internet]). 2017;9:127–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28331363>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5348072>
39. Makarem N, Chandran U, Bandera E V., Parekh N. Dietary Fat in Breast Cancer Survival. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2013;33(1):319–48. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-nutr-112912-095300>
40. Ligibel JA, Strickler HD. Obesity and Its Impact on Breast Cancer: Tumor Incidence, Recurrence, Survival, and Possible Interventions. *Am Soc Clin Oncol Educ B* [Internet]. 2013;33:52–9. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/93-132>
41. Suarez I, Trave G. Structural insights in multifunctional papillomavirus oncoproteins. Vol. 10, *Viruses*. 2018.
42. Van Doorslaer K, Tan Q, Xirasagar S, Bandaru S, Gopalan V, Mohamoud Y, et al. The Papillomavirus Episteme: A central resource for papillomavirus sequence data and analysis. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(D1).
43. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24(SUPPL. 3).
44. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. Vol. 384, *Virology*. 2009. p. 260–5.

45. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de SS, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2:16086, 2(England eISSN-2056-676X (Electronic) PT-Review LG-English DC-20161201 OVID MEDLINE UP 20170125).
46. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2 SUPPL.).
47. Khallouf H, Grabowska AK, Riemer AB. Therapeutic Vaccine Strategies against Human Papillomavirus. *Vaccines* [Internet]. 2014;2(2):422–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26344626>
48. Skeate JG, Woodham AW, Einstein MH, Da Silva DM, Kast WM. Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases. Vol. 12, *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2016. p. 1418–29.
49. Steinbach A, Riemer AB. Immune evasion mechanisms of human papillomavirus: An update. Vol. 142, *International Journal of Cancer*. 2018. p. 224–9.
50. Stanley M a. Epithelial Cell Responses to Infection with Human Papillomavirus. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2012;25(2):215–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3346303&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Borruto F, Ridder M De. HPV and cervical cancer: Achievements in prevention and future prospects. *HPV and Cervical Cancer: Achievements in Prevention and Future Prospects*. 2011. 1-401 p.
52. John Doorbar, Nagayasu Egawa, Heather Griffin CK and IM. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*. 2015;25(1):2–23.
53. Nasu K, Narahara H. Pattern recognition via the toll-like receptor system in the human female genital tract. *Mediat Inflamm* [Internet]. 2010;2010:976024. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20396665>
54. Leone P, Shin EC, Perosa F, Vacca A, Dammacco F, Racanelli V. MHC class i antigen processing and presenting machinery: Organization, function, and defects in tumor cells. Vol. 105, *Journal of the National Cancer Institute*. 2013. p. 1172–87.
55. Stern PL. Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. *J Clin Virol* [Internet]. 2005;32 Suppl 1:S72–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753015>

56. Fausch SC, Da Silva DM, Rudolf MP, Kast WM. Human papillomavirus virus-like particles do not activate Langerhans cells: a possible immune escape mechanism used by human papillomaviruses. *J Immunol.* 2002;169(6):3242–9.
57. Laurson J, Khan S, Chung R, Cross K, Raj K. Epigenetic repression of E-cadherin by human papillomavirus 16 E7 protein. *Carcinogenesis.* 2010;31(5):918–26.
58. Jemon K, Leong C-M, Ly K, Young SL, McLellan AD, Hibma MH. Suppression of the CD8 T cell response by human papillomavirus type 16 E7 occurs in Langerhans cell-depleted mice. *Sci Rep [Internet].* 2016;6(1):34789. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep34789>
59. Stanley M. Immune responses to human papillomavirus. Vol. 24, *Vaccine.* 2006.
60. Moerman-Herzog A, Nakagawa M. Early Defensive Mechanisms against Human Papillomavirus Infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(8):850–7.
61. Azar KK, Tani M, Yasuda H, Sakai A, Inoue M, Sasagawa T. Increased secretion patterns of interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha in cervical squamous intraepithelial lesions. *Hum Pathol.* 2004;35(11):1376–84.
62. Mantovani A, Sica A, Allavena P, Garlanda C, Locati M. Tumor-associated macrophages and the related myeloid-derived suppressor cells as a paradigm of the diversity of macrophage activation. *Hum Immunol.* 2009;70(5):325–30.
63. Lepique AP, Daghashtanli KRP, Cuccovia I, Villa LL. HPV16 tumor associated macrophages suppress antitumor T cell responses. *Clin Cancer Res.* 2009;15(13):4391–400.
64. Otsuji M, Kimura Y, Aoe T, Okamoto Y, Saito T. Oxidative stress by tumor-derived macrophages suppresses the expression of CD3 zeta chain of T-cell receptor complex and antigen-specific T-cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet].* 1996;93(23):13119–24. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=24056&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
65. Kučová V. HPV infekce a prevence. UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI; 2011.
66. Navarro S, Campusano M, Mendoza I, Pereira R. Cáncer De Cervix Y Su Relación Con El Virus Del Papiloma Humano. *Cienc y salud.* 2011;3(1):160–8.
67. Wang T, Chang P, Wang L, Yao Q, Guo W, Chen J, et al. The role of human papillomavirus infection in breast cancer. *Med Oncol.* 2012;29(1):48–55.

68. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante ML. Human papillomavirus in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1992;21(2):95–100.
69. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland JM. Human papillomavirus 16 in breast cancer of women treated for high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Breast Cancer Res Treat.* 1999;53(2):121–35.
70. Hennig EM, Kvinnsland S, Holm R, Nesland JM. Significant difference in p53 and p21 protein immunoreactivity in HPV 16 positive and HPV negative breast carcinomas. *Acta Oncol (Madr).* 1999;38(7):931–8.
71. Pfaffl MW. Relative quantification. *Real-time PCR.* 2006. 63-82 p.
72. Joshi Mohini and Deshpande J.D. POLYMERASE CHAIN REACTION: METHODS, PRINCIPLES AND APPLICATION. *Int J Biomed Res.* 2011;2(1)(IJBR):81–97.
73. Tamay de Dios L*, Ibarra C **Velasquillo C*. Fundamentos de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de la PCR en tiempo real. *MEDIGRAPHIC* [Internet]. 2013;2:2. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/invdis/ir-2013/ir132d.pdf>
74. World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894. Vol. 894, World Health Organization Technical Report Series. 2000.
75. World Health Organization. (1995). El estado físico: uso e interpretación de la antropometría: informe de un Comité de Expertos de la OMS.
76. Delgado-Garcia S, Martinez-Escoriza J-C, Alba A, Martin-Bayon T-A, Ballester-Galiana H, Peiro G, et al. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: a Spanish case-control study. *BMC Cancer* [Internet]. 2017;17(1):320. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=prem&AN=28482874%0Ahttp://sfxhosted.exlibrisgroup.com/mayo?sid=OVID:medline&id=pmid:28482874&id=doi:10.1186%2Fs12885-017-3308-3&issn=1471-2407&isbn=&volume=17&issue=1&spage=320&pages=320>
77. Søgaard M, Farkas DK, Ording AG, Sørensen HT, Cronin-Fenton DP. Conisation as a marker of persistent human papilloma virus infection and risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(5):588–91.
78. Islam S, Mazumder (Indra) D, Basu M, Roychowdhury A, Das P, Dasgupta H, et al. Phylogenetic analysis of Human papillomavirus 16 variants isolated from Indian Breast cancer patients showed difference in genetic diversity with that of cervical cancer isolates. *Virus Res.* 2018;243:1–9.

79. Ambühl LMM, Baandrup U, Dybkær K, Blaakær J, Uldbjerg N, Sørensen S, et al. Human Papillomavirus Infection as a Possible Cause of Spontaneous Abortion and Spontaneous Preterm Delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;2016:1–19. Available from: <http://10.0.4.131/2016/3086036%5Cnhttp://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=114004519&lang=es&site=ehost-live>
80. Ginindza TG, Dlamini X, Almonte M, Herrero R, Jolly PE, Tsoka-Gwegweni JM, et al. Prevalence of and associated risk factors for high risk human papillomavirus among sexually active women, Swaziland. *PLoS One*. 2017;12(1).
81. Mendoza Solis, O. L. (2007). Conocimientos sobre prevención del cáncer Cervicouterino en las usuarias del centro de salud Fortaleza, Vitarte–Lima, 2006.

XIV. ANEXOS

14.1 Aprobación del Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades
Neoplásicas



“AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU”

Surquillo, 29 de abril del 2016

CARTA N° 029 -2016-CRP-DI-DICON/INEN

Doctora
CAROLINA BELMAR LOPEZ
Investigadora Principal
Presente.

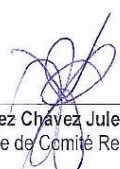
De nuestra consideración:


Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Protocolos del Departamento de Investigación del INEN, ha revisado y aprueba el trabajo de Investigación titulado: “RESPUESTA INMUNE CONTRA LA NEOPLASIA ASOCIADA A INFECCION POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN POBLACION PERUANA: ANALISIS DE COMPOSICION DE INFILTRADO INFLAMATORIO TUMORAL EN CANCER OROFARINGEO, CANCER DE CERVIX Y CANCER DE MAMA” INEN 16-29.

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances del dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta Oficina.

Esperando la respuesta para la respectiva aprobación, quedamos de Usted.

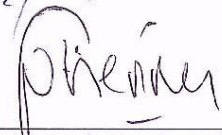
Atentamente,



Dr. Vásquez Chávez Jule
Presidente de Comité Revisor


Dr. Odorico Betsuzarri Padilla
Miembro de Comité Revisor


Dr. Sandro Casavilca Zambrano
Miembro de Comité Revisor




Dr. José Carlos Gutiérrez Lazarte
Miembro de Comité Revisor


Dra. Matga López Contreras
Miembro de Comité Revisor

14.2 Consentimiento informado

CÍRCULO PARA LA INVESTIGACIÓN DE AGENTES INFECCIOSOS ENDEMICOS CAUSANTES DE CANCER EN PERÚ

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS AL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN OBTENIDAS EN EL CURSO DE PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS O QUIRÚRGICOS

TÍTULO DEL PROYECTO: " CÍRCULO PARA LA INVESTIGACION DE AGENTES INFECCIOSOS
ENDEMICOS CAUSANTES DE CANCER EN PERU"

Investigador Principal: Carolina Belmar López, PhD

1.- INTRODUCCIÓN

A usted se le está invitando a participar en un estudio que involucra la donación voluntaria de muestras biológicas con fines de investigación. Este documento lo ayudará a comprender por qué se está realizando la investigación, y lo ayudará a decidir si desea participar o no. El mismo, puede contener algunas palabras que usted probablemente no entenderá. Por favor, solicite a uno de los integrantes del equipo de investigación que le explique cualquiera de las palabras o información que usted no comprenda con claridad. Se le entregará una copia en caso acepte participar en el estudio.

2.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Durante la intervención quirúrgica o prueba diagnóstica (biopsia) a la que va a ser sometido se podrán tomar muestras de tumor. El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente cualquier muestra biológica sobrante de la intervención o prueba a la que va a ser sometido, sin que ello suponga ningún riesgo añadido para su salud ni comprometa el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad. Adicionalmente, nosotros solicitamos permitir la toma de 10cc de sangre para estudiar la presencia de células neoplásicas en esta. Dichas muestras biológicas serán utilizadas y almacenadas para este proyecto de investigación.

3.- OBJETIVO

La finalidad de esta investigación es evaluar la presencia de la actividad inmune contra el tumor en muestras de cáncer de mama así como de las células neoplásicas en sangre de pacientes con cáncer de mama.

4.- BENEFICIOS PARA USTED/SOCIEDAD

Usted no recibirá ninguna compensación económica ni otros beneficios materiales por donar sus muestras. Sin embargo, usted estará haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones. El estudio de su resultado podrá generar nuevas pruebas clínicas o tratamientos que contribuirán a mejor manejo de la enfermedad neoplásica. Debe saber que será prioritario el uso diagnóstico de la muestra que dona y que se garantizará un remanente de las muestras para este fin.

5.- DERECHO DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

La decisión de donar sus muestras es totalmente voluntaria. Usted puede negarse a donarlas e incluso puede revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Instituto.

6.- RIESGOS

El procedimiento que se le propone no supone ningún riesgo añadido para su salud ni compromete el correcto diagnóstico y tratamiento de su enfermedad, puesto que se trata de muestra sobrante de la intervención.

7.- PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales y clínico-patológicos obtenidos de su historia clínica serán incorporados y tratados en una base de datos según la codificación designada por el investigador principal. Esto prevendrá que la persona que trabaje con su muestra conozca la identidad del paciente. Los resultados individuales serán anónimos y no serán mostrados (sin su consentimiento) a nadie fuera del proyecto de investigación.

Carolina Belmar López PhD, PhD
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS


Dr. ARISTIDES JUVENAL SÁNCHEZ LLINÓN
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

INVESTIGADOR PRINCIPAL: CAROLINA BELMAR LOPEZ, PhD

8.- ¿QUIÉN PUEDE RESPONDER MIS PREGUNTAS ACERCA DEL ESTUDIO?

Si tiene preguntas o preocupaciones sobre este estudio, por favor comuníquese con el Investigador Principal del proyecto Dra. Carolina Belmar Lopez, teléfono 201-6500 anexo 3000 o 3040; o enviar sus preguntas al correo electrónico: investigación@inen.sld.pe


Si tiene preguntas sobre sus derechos o los aspectos éticos relacionado a este estudio, usted también puede llamar al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, al teléfono 201-6500 anexo 3001; o enviar sus preguntas al correo electrónico: comité_ética@inen.sld.pe.

He leído este formulario y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Consiento en participar en esta investigación.

Nombre del Participante	Firma	Fecha

Nombre del Acompañante	Firma	Fecha

Nombre del Investigador	Firma	Fecha


Carolina Belmar Lopez, M.Sc., PhD
 Investigadora Principal


Dr. ARISTIDES SUVILLA SÁNCHEZ
 Presidente
 Comité Institucional de Ética en Investigación
 Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

INVESTIGADOR PRINCIPAL: CAROLINA BELMAR LOPEZ, PhD

14.3 Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN



PERÚ

Ministerio de
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



"AÑO DE LA CONSOLIDACIÓN DEL MAR DE GRAU"

Surquillo, 26 de Mayo de 2016

CARTA N° 190 – 2016 –CIE/INEN

M.C.
CAROLINA BELMAR LOPEZ
Investigador principal

Presente. –

REF.: PROTOCOLO "RESPUESTA INMUNE CONTRA LA NEOPLASIA ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN POBLACIÓN PERUANA: ANÁLISIS DE COMPOSICIÓN DEL INFILTRADO INFLAMATORIO TUMORAL EN CANCER OROFARINGEO, DE CERVIX Y MAMA". INEN16-29.

ASUNTO: REVISIÓN Y APROBACIÓN

Mediante el presente, tengo a bien dirigirme a usted para informarle que los Miembros del Comité Institucional de Ética en Investigación del INEN, **REVISAN Y APRUEBAN** la siguiente documentación remitida del PROTOCOLO "RESPUESTA INMUNE CONTRA LA NEOPLASIA ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN POBLACIÓN PERUANA: ANÁLISIS DE COMPOSICIÓN DEL INFILTRADO INFLAMATORIO TUMORAL EN CANCER OROFARINGEO, DE CERVIX Y MAMA"

- Proyecto de Investigación.
- Formato de Consentimiento Informado para la toma de muestra.

De acuerdo con las normas deberá presentar un informe sobre los avances de dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a esta oficina.

Atentamente,


Dr. ARISTIDES JUVENAL SÁNCHEZ LIRÓN
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

c.c.: Archivo
R. BECERRA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este 2520, Lima – 34 Telf.: 201 - 6500 Fax: 820-4391 Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

14.4 Ficha de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS PERSONALES

1. NOMBRE: _____
2. HC: _____
3. FECHA NACIMIENTO: _____
4. PESO: _____ 4.1 TALLA: _____
5. OCUPACIÓN: _____
6. ESTADO CIVIL: 6.1. SOLTERA () 6.2 CASADA () 6.3 VIUDA () 6.4 CONVIVIENTE ()
7. DIRECCION EXACTA: _____

DATOS DE VIDA SEXUAL Y REPRODUCTIVA

8. # DE PAREJAS SEXUALES: _____ 8.1 INICIO DE VIDA SEXUAL: _____
8.2 # DE EMBARAZOS: _____ 8.3 # ABORTOS: _____
9. USO DE ANTICONCEPTIVOS: SI () NO () 9.1 TIPO: _____ 9.2 DURACIÓN: _____

DATOS PATOLÓGICOS

10. ESTUDIO DE PAPANICOLAU PREVIO: SI () NO ()
10.1 AÑO DE REALIZACIÓN: _____ 10.2 RESULTADO: _____
11. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS: SI () NO ()
11.1 HTA () 11.2 DIABETES () 11.3 HEPATITIS () 11.4 ALERGIA PIEL/RONCHAS () 11.5 TBC () 11.6 ASMA ()
11.7 ENFERMEDADES DE COLÁGENO () OBSERVACIONES: _____

CONSUMO DE TABACO Y/O ALCOHOL

12. ALCOHOL: NO () SI ()
13. TABACO: NO () SI ()

ANTECEDENTES FAMILIARES

14. ANTECEDENTES FAMILIARES CON CÁNCER:

- | | | |
|------------|---------------------------|----------|
| a. MADRE | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| b. PADRE | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| c. HERMANA | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| d. HERMANO | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| e. TIA | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| f. TIO | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| g. ABUELA | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| h. ABUELO | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| i. PRIMA | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |
| j. PRIMO | () TIPO DE CANCER: _____ | EDAD () |

OTROS ANTECEDENTES: _____


MC. CARLOS CASTAÑEDA ALTAMIRANO
Director Ejecutivo
Departamento de Investigación
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Corresponde a la Base de Datos del Proyecto "Respuesta Inmune contra la Neoplasia Asociada a Infección por el Virus del Papiloma Humano en Población Peruana: Análisis de Composición del Infiltrado Inflamatorio Tumoral en Cáncer Orofaringeo, de Cervix y Mama"